Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Mallach

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR WECHSELWIRKUNG VON ALKOHOL UND DIKALIUM – CHLORAZEPAT (TRANXILIUM^{R}) IM HINBLICK AUF DIE PSYCHOPHYSISCHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Richard Nusser
aus Bolheim

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0027

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Mallach

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR WECHSELWIRKUNG VON ALKOHOL UND DIKALIUM – CHLORAZEPAT (TRANXILIUM^{R}) IM HINBLICK AUF DIE PSYCHOPHYSISCHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Richard Nusser
aus Bolheim

1980

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. M. Staak (Professor Dr. med. H.-J. Mallach)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. K. F. Sewing

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSÜBERSICHT

Seite:

1. EINLEITUNG 1

1.1. Problemstellung 6

1.2. Zur Pharmakologie und Toxikologie von Dikalium-chlorazepat 8

1.3. Klinische Eigenschaften von Dikalium-chlorazepat 10

2. METHODIK 12

2.1. Probandenkollektiv 12

2.2. Psychophysische Testverfahren 13

2.2.1. Psycho- und sensomotorische Testmethoden 13

2.2.1.1. MOTORISCHE LEISTUNGSSERIE 13

2.2.1.2. LEISTUNGSPRÜFGERÄT 14

2.2.1.3. WIENER REAKTIONSGERÄT 15

2.2.1.4. WIENER DETERMINATIONSGERÄT 15

2.2.2. Fragebögen 16

2.2.3. Begleitende Beobachtungen 19

2.3. Überlegungen zur statistischen Auswertung 19

2.4. Versuchsanordnung 26

2.4.1. Versuchsablauf und Randomisierung 26

2.4.2. Standardbedingungen 29

2.4.3. Dosierung der Testsubstanzen 30

2.5. Analytik 31

2.5.1. Alkoholbestimmung 31

2.5.2. Bestimmung von Dikalium-chlorazepat und seiner Metaboliten 32

2.5.2.1. Gaschromatographische Analyse 32

2.5.2.2. Freie Metaboliten 33

2.5.2.3. Konjugierte Metaboliten 34

3. ERGEBNISSE 35

3.1. Meßwerte der Alkoholkonzentrationen 35

Seite:

3.1.1. Alkoholkonzentration im Serum 35
3.1.2. Alkoholkonzentration im Harn 35
3.2. Konzentrationsbestimmungen von Nordiazepam und Oxazepam im Serum und Harn 37
3.2.1. Konzentration von Nordiazepam im Serum 37
3.2.2. Konzentration von Oxazepam im Serum 38
3.2.3. Nordiazepamausscheidung im Harn 39
3.2.4. Oxazepamausscheidung im Harn 39
3.3. Psychomotorische Leistungsmessungen 40
3.3.1. Aiming 40
3.3.2. Liniennachfahren 46
3.3.3. Steadiness 52
3.4. Sensomotorische Leistungsmessungen 58
3.4.1. Leistungsprüfgerät 58
3.4.2. Wiener Reaktionsgerät 62
3.4.3. Wiener Determinationsgerät 66
3.5. Schlaf-Fragebogen 72
3.6. Versuchsbegleitende Beobachtungen 75

4. DISKUSSION 76

5. ZUSAMMENFASSUNG 94

6. TABELLARISCHER ANHANG 96

Symbolerklärungen und Abkürzungen 98

Verzeichnis der Tabellen 99

7. LITERATURVERZEICHNIS 117

1. EINLEITUNG

Mit der Einführung von Chlorpromazin, Meprobamat und Reserpin in den Jahren 1952 - 1954 eröffnen sich plötzlich und überraschend der pharmakologischen Psychotherapie eine Fülle von Möglichkeiten. Bereits 1960 kommt dann mit Librium^{R} das erste 1,4-Benzodiazepin in den Handel, dem sich in den folgenden Jahren weitere Abkömmlinge der Benzodiazepinreihe hinzugesellen, wie u.a. Nobrium^{R}, Demetrin^{R}, Tavor^{R}, Tranxilium^{R} und natürlich Valium^{R}. Rückblickend kann heute schon festgestellt werden (HEINRICH, 1975), daß diese psychiatrische Pharmakotherapie zu den wichtigsten Entwicklungen in den ärztlichen Behandlungsmethoden der letzten Jahrzehnte gehört.

In der Bundesrepublik sind, wie BECKMANN (1976) feststellt, die Benzodiazepine - und allen voran das Valium^{R} - sowohl bei Praktikern als auch bei Internisten unbestrittene Verordnungsfavoriten. Der Autor kann für das letzte Jahrzehnt eine stetige jährliche Verordnungszunahme von ca. 80 % nachweisen. Nach seinen zusammenfassenden Informationen wurden in der Bundesrepublik im Jahr 1965 für rund 375 Millionen DM und bereits 1970 für rund 457 Millionen DM psychotrope Pharmaka zur ambulanten Versorgung abgegeben.

Diese zunehmende Mehrverordnung von Tranquilizern erfolgt nach HAASE (1972) teilweise auf Kosten der seither üblichen Analgetika und Hypnotika (z.B. Barbiturate) und ist nach Meinung des Autors daher auch positiv anzusehen. Immerhin bergen jene beiden Medikamentengruppen doch bei chronischem Verbrauch teilweise massive Gefahren in sich, angefangen von Enzyminduktion in der Leber (mit daraus resultierenden Störungen verschiedenster Stoffwechselprozesse) bis hin zu Dermatosen, Erythropoesestörungen und Nierennekrosen. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß vor allem die Barbiturate eine wirkungsvolle und sozusagen schon klassische Stoffgruppe sind für suizidale Überdosierungen.

Vor diesem Register von Nebenwirkungen und Mißbräuchen sehen die Tranquilizer auf den ersten Blick relativ harmlos aus. So gibt KUSCHINSKY (1976) für Tranquilizer bzw. Anxiolytika ein Spektrum von Nebenwirkungen an, das von Müdigkeit oder leichterer Ermüdbarkeit über Ungeschicklichkeit bei technischen Verrichtungen bis zu vermindertem Muskeltonus und verlängerter Reaktionszeit reicht.

Die Psychopharmaka sind nun zwar durchweg rezeptpflichtig, also der launenhaften Selbstmedikation nicht direkt zugänglich. Die nur vage Abgrenzung des therapeutischen Feldes verführt aber nur allzu häufig dazu, diese Mittel dem konsumorientierten, streßgeplagten und reizüberfluteten Wohlstandspatienten als Allerweltsheilmittel zu verordnen. Denn wer leidet heute nicht sporadisch oder dauernd an Symptomen, die HEINRICH (1975) als Indikationen für den Einsatz von Psychopharmaka in der Praxis angibt: innere Spannungszustände, Erregung, Angst und Schlaflosigkeit? Zu einem ähnlichen Fazit kommt LEUTNER (1975), der festhält, daß

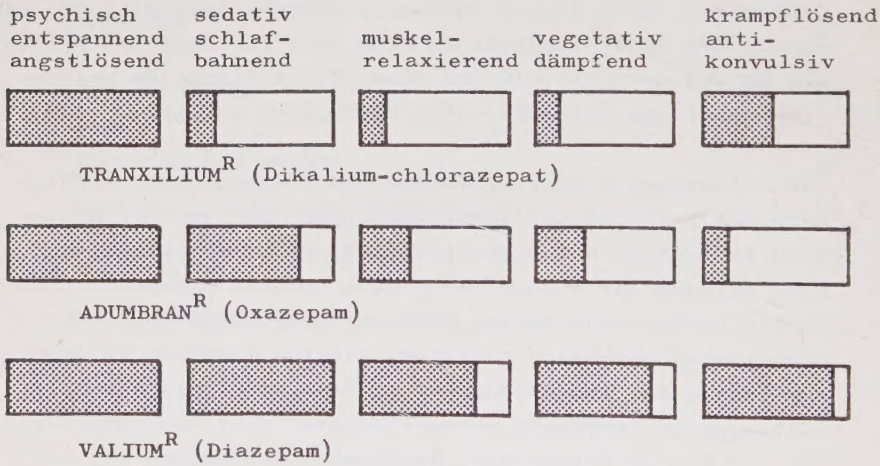

Abb. 1: Wirkungsprofil der Tranquilizer Tranxilium^R, Adumbran^R und Valium^R, modifiziert nach LEUTNER (1975)

im Vordergrund des Wirkungsprofils eines Tranquilizers der psychisch entspannende und anxiolytische Effekt steht und sogar objektiv nachweisbar, wie er in seiner Arbeit ausführt.

Im Gegensatz zu den unspezifischen Angriffspunkten von Narkotika und Hypnotika weiß man von den Benzodiazepinen, daß sie gezielt auf das limbische System einwirken. Gleichwohl weist MUTSCHLER (1975) darauf hin, daß über ihren Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene praktisch nichts bekannt ist.

Den anxiolytischen und stimmungsaufhellenden Wirkungen der Tranquilizer sind allerdings auch Schattenseiten zugesellt. Zwar sind diese Substanzen nach LEUTNER (1975) zum Suizid weitgehend untauglich, solange sie alleine eingenommen werden. In mehreren neuen Arbeiten werden aber Aspekte aufgezeigt, die besorgniserregend sind. So weisen HEINRICH (1975), BECKMANN (1976) und DEGKWITZ (1976) darauf hin, daß bei allen Benzodiazepinen aufgrund gleicher pharmakologischer Wirkung (KUSCHINSKY, 1976) mit starker psychischer Abhängigkeit und mit süchtigem Mißbrauch gerechnet werden muß. Auffällig dabei ist, daß zu diesem Mißbrauch Frauen dreimal so häufig neigen wie Männer (BECKMANN, 1976). Werden in solchen Fällen die Mittel zu abrupt abgesetzt, so können erhebliche therapeutische Schwierigkeiten entstehen, weil durch die Abstinenz delirante Bilder und sogar epileptische Anfälle induziert werden können (DEGKWITZ, 1976).

Bei der Pharmakokinetik muß außerdem berücksichtigt werden, daß auch die Benzodiazepine zum Teil erheblich kumulieren können. Als Halbwertszeit gibt KUSCHINSKY (1976) z.B. für Nitrazepam (Mogadan^{R}) 24 Stunden und für Flurazepam (Dalmadorm^{R}) sogar 55 Stunden an. Durch diese für den Außenstehenden unvermutet langen Halbwertszeiten ist neben der Kumulation die Gefahr von Überlagerungs- und Kombinationseffekten auch mit anderen Medikamenten gegeben. Diese Fest-

stellung gewinnt noch dadurch an Schärfe, wenn man bedenkt, daß z.B. Schlafstörungen häufig chronischer Natur sind und die Patienten dann oftmals zusätzlich oder alternierend mit Barbituraten behandelt werden. In Anbetracht der Halbwertszeiten von 24 - 96 Stunden bei Phenobarbital oder gar etwa 100 Stunden bei Barbital (in Eusedon^{R}) kann es unter diesen Umständen zu unübersehbaren Arzneimittelwechselwirkungen kommen.

Zur Bewältigung psychischer und psychovegetativer Störungen wird nun aber auch der Alkohol häufig verwendet. Die Gefahr der Kombinationswirkung von Arzneimitteln und Alkohol liegt damit auf der Hand, wenn man an die ständig zunehmende Zahl der Wohlstands- und Problemtrinker in unserer Gesellschaft denkt. Gefährlich ist dabei allerdings nicht nur die bewußt und gezielt gesuchte Wirkungsverstärkung von Alkohol mit Medikamenten in den eigenen vier Wänden, wie es teilweise unter Alkohol- und Drogensüchtigen üblich ist.

Wesentlich bedenklicher ist in allgemeinmedizinischer, arbeitsmedizinischer wie auch forensischer Hinsicht, daß wahrscheinlich viele Menschen zum Zeitpunkt ihres Alkoholkonsums nicht mehr an die - vielleicht schon Stunden - zurückliegende Medikamenteneinnahme denken. Diese Vermutung wird bestärkt durch eine Untersuchung von ACKERMANN u.Mitarb. (1971). Die Autoren werteten 6464 Untersuchungsprotokolle im Zusammenhang mit Alkoholbestimmungen aus. Dabei stellten sie fest, daß die Angaben über zusätzliche Medikamenteneinnahme von 11,7 % (1960) auf 20,6 % (1967) gestiegen sind. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MALLACH und SEITZ (1975) bei der Auswertung von 28 552 Blutproben, die zu 93,5 % (!) von Verkehrsteilnehmern stammten. Ihren Ergebnissen zufolge stieg die Angabe über eine kombinierte Einnahme von Alkohol und Medikamenten von 1 % (1964) auf beträchtliche 23,9 % im Jahr 1974. Zwar müssen die früheren niedrigen Angaben mangels konsequenter und detaillierter Information kritisch

betrachtet werden; aber der Anstieg ist unübersehbar und die aktuelle Häufigkeit von Alkohol- und Medikamenteneinnahmen im Straßenverkehr stimmt nachdenklich.

Denn seit Jahren wird in einer heute kaum noch überschaubaren Fülle von Veröffentlichungen nachgewiesen, daß der Alkohol für sich allein schon ab einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von etwa 0,3 °/oo Aufmerksamkeitsstörungen verursacht (GRÜNER, 1964; WOJAHN und GLASS, 1967). Stellvertretend für viele weitere Ausführungen seien WAGNER und WAGNER (1968) zitiert, die zur Gefährlichkeit des Kraftfahrers in Abhängigkeit vom Grad der Trunkenheit angeben, daß für Unfälle mit Getöteten das Risiko unter einer BAK von 0,5 °/oo auf gut das Doppelte ansteigt, bei einer BAK von 1,0 °/oo aber schon das 6-fache und bei 1,5 °/oo bereits das 16-fache beträgt. Zusammenfassend ziehen die Autoren das Fazit, daß ab einer BAK von 1,0 - 1,1 °/oo es unter allen denkbar möglichen Bedingungen keinen Menschen gibt, der nicht irgend eine relevante Störung aufweist. Dazu ergänzend konnten LUTZ und LEU (1975) aufzeigen, daß bei von ihnen untersuchten 1000 schweren Unfällen mit Toten und Schwerverletzten über 40 % der Fahrzeuglenker alkoholisiert waren. Diese Erkenntnisse lassen keinen Zweifel mehr an der mitunter fatalen Wirkung des Alkohols aufkommen.

Umso erstaunlicher ist es, daß bisher nur in wesentlich geringerer Anzahl Untersuchungen über die möglichen Kombinationseffekte von Alkohol und ebenfalls ZNS-wirksamen Medikamenten, insbesondere Psychopharmaka, hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit veröffentlicht wurden. Wie GOTTWALD (1977) zeigen konnte, beschäftigten sich die vorliegenden Publikationen vorwiegend mit niedrigen Dosierungen von Diazepam, Haloperidol, Codein und Chlordiazepoxid in Kombination mit Alkohol bis ca. 0,8 °/oo. Dabei werden durchaus nicht einheitliche Ergebnisse referiert,da insbesondere bei niedrigen BAKn die Leistungseinbußen ursächlich teils z.B. auf die Diazepamdosis, teils auf die Alkoholbeeinflussung zurück-

geführt werden. Andere Autoren fanden allerdings bei höherer BAK eine mögliche Wirkungsaddition zwischen Alkohol und den psychotropen Substanzen mit vermehrter Risikobereitschaft und einer teilweise für den Verkehr gefährlichen Leistungsreduktion. In seiner eigenen Arbeit untersucht GOTTWALD (1977) die Wirkung von Oxazepam unter einer BAK von etwa 0.8 °/oo. Diese Kombinationsversuche zeigen unter anderem eine additive Wirkung auf die psychomotorische Gesamtheit, die vor allem in der erheblichen Einschränkung des Dauer- und Höchstleistungsvermögens zum Ausdruck kommt. Auch in der Eliminationsphase muß an eine synergistische Wirkung beider Stoffe gedacht werden.

1.1. Problemstellung

Die vorausgegangenen Ausführungen haben die Notwendigkeit unterstrichen, psychotrop wirksame und häufig verwendete Medikamente über die klinischen Untersuchungen hinaus auch gezielt daraufhin zu testen, inwieweit sie allein bzw. in Kombination mit Alkohol die Fahrtauglichkeit beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit beschäftigten wir uns mit dem Dikalium-chlorazepat, das 1966 in Frankreich unter dem Markennamen Tranxene^{R} von der Firma Clin-Midy (Paris) herausgebracht wurde. In der Bundesrepublik wird das Medikament von der Firma Mack, Illertissen, unter der Bezeichnung Tranxilium^{R} hergestellt und vertrieben.

Die Auswirkungen auf die psychophysische und psychomotorische Leistungsfähigkeit überprüften wir mittels einer schon von STAAK u. Mitarb. (1972, 1973, 1976) erprobten Testbatterie. Die Veränderungen der subjektiven Selbsteinschätzung erfaßten wir mit einer Reihe von Fragebögen, die insbesondere über die Komplexe Angst, Depression und Sedierung genauere Aufschlüsse ergeben sollten.

Die Studie war bewußt mit abendlichen Versuchen so in den Tagesablauf projektiert, daß zu einigermaßen realistischen und gesellschaftsüblichen Zeiten der Alkohol verabreicht wurde. Die Tranxilium^{R}-Gabe wurde ebenfalls unter annähernd realistischen Zeitverhältnissen eingenommen. Auch die Alkoholbelastung wurde hinsichtlich der zu erreichenden BAKn möglichst von wirklichkeitsnahen Bedingungen bestimmt. Es wurde eine maximale BAK von etwa 1,2 °/oo anvisiert. SPRINGER und MITTMEYER (1974) wie auch NAEVE (1974) konnten aufzeigen, daß die wegen Trunkenheit am Steuer untersuchten Blutentnahmen in der Mehrzahl eine BAK über 1,3 °/oo aufwiesen.

Unsere Fragestellung war deshalb darauf gerichtet, wie stark die Leistungsfähigkeit und die davon abgeleitete Verkehrstauglichkeit unter dieser durchaus üblichen Alkoholisierung und/oder unter zusätzlicher Medikamentenbelastung eingeschränkt wird, und zwar zu einem Zeitpunkt (ca. 20 - 21 Uhr), wo auch schon physiologischerweise eine gewisse Ermüdung auftritt. Ein weiterer wichtiger Aspekt für unsere experimentelle Untersuchung waren die möglichen Nachwirkungen am nächsten Morgen. Denn gerade in den morgendlichen rush-hours und auch bei Arbeitsbeginn, wenn die volle Leistungsfähigkeit noch nicht erreicht ist, wäre eine z.B. noch nachhängende Sedierung und verminderte Aufmerksamkeit womöglich bedenklich.

Die synchron durchgeführten pharmakologischen Untersuchungen sollten es ermöglichen, die experimentell ermittelten Leistungs- und Stimmungsänderungen möglichst einem entsprechenden Serum- bzw. Blutspiegel beider Wirkstoffe zuordnen zu können und auch mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen aufzudecken.

In dieser Arbeit werden im folgenden die Ergebnisse der psycho- und sensomotorischen Experimente besprochen. Die Auswertung des Versuchsteils zur Frage der subjektiven Be-

findlichkeit findet sich in der gleichzeitig entstandenen Dissertation von STROHM (1978).
Die Ergebnisse der pharmakologischen Analysen werden ausführlich besprochen in der Publikation von STAAK und MOOSMAYER (1978).

1.2. Zur Pharmakologie und Toxikologie von Dikalium-chlorazepat

Die von uns benützte Testsubstanz Dikalium-chlorazepat ist in der Applikationsform mit 20 mg noch nicht lange auf dem Markt. Die Substanz liegt als gelblich-weißes, kristallines Pulver vor; sie ist in Wasser sehr leicht, in 96 %igem Alkohol nur gering löslich und unlöslich in Chloroform oder Äther.

Für die akute Toxizität von Dikalium-chlorazepat wird bei der Ratte eine DL 50 von über 1000 mg/kg per os angegeben. In Langzeitversuchen wurden bei oralen Verabreichungen für die chronische Toxizität Toleranzgrenzen gefunden von 24 mg/kg beim Hund und 50 mg/kg bei Ratten; es traten dabei Veränderungen des relativen Lebergewichts und der alkalischen Phosphatase auf (Angaben des Herstellers).

Beim Menschen ist nach einer Dokumentation der Lizenzgeberfirma Clin-Midy im Zeitraum von acht Jahren seit der Einführung von Tranxilium^{R} kein letaler Vergiftungsfall bekannt geworden. Bei einer angenommenen DL 50 von 300 mg/kg beim Menschen wären 15 bis 18 g Reinsubstanz Dikalium-chlorazepat erforderlich - eine höchst unwahrscheinliche Menge von mindestens 300 Kapseln à 50 mg, die darüber hinaus mit Sicherheit durch Erbrechen zum größten Teil wieder ausgeschieden würden.

Nur in saurem Milieu (pH-Optimum 1,5) wie in möglichst nüchternem Magen wird Dikalium-chlorazepat schnell hydrolysiert und quantitativ nahezu vollständig in Desmethyl-Diazepam (im folgenden: Nordiazepam) umgewandelt und als solches resorbiert (RAVEUX u. Mitarb., 1969). Die weitere Metabolisierung durch langsame Umwandlung in Oxazepam und anschließende Ausscheidung als Glucuronsäure-Derivat folgt dem Metabolismus unpolarer Benzodiazepine, wie beispielsweise dem Diazepam (Abb. 2).

Vereinfachtes Metabolisierungsschema von Dikaliumchlorazepat und Diazepam nach oraler Verabreichung

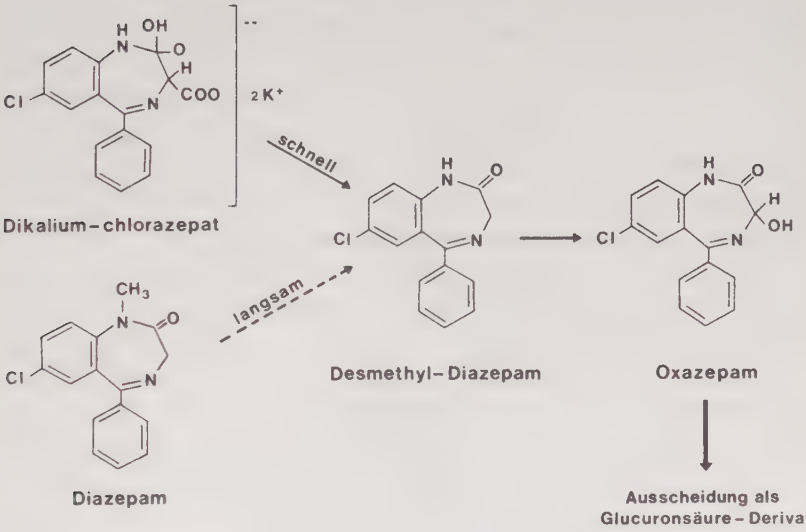

Abb. 2: Schematische Darstellung des Metabolismus von Dikalium-chlorazepat und Diazepam nach oraler Applikation

Wie MUTSCHLER (1975) ausführt, stellt bei den Benzodiazepinen die Einführung der Hydroxylgruppe in vivo einen entscheidenden Biotransformations- und Eliminationsschritt

dar. Die hydroxylierten Verbindungen, zu denen auch Tranxilium^{R} gehört, wirken kürzer und meist auch schwächer als die nicht hydroxylierten Derivate. Bei einer abendlichen Einzeldosis von 20 mg Tranxilium^{R} fanden SKUPIN und FRANZKE (1975) einen raschen Anstieg des Serumspiegels von Nordiazepam bereits in der ersten Stunde. Nach ihren Untersuchungen hat Nordiazepam eine Plasmahalbwertzeit von 24 Stunden.

1.3. Klinische Eigenschaften von Dikalium-chlorazepat

Die klinischen Untersuchungen von ROBIN u. Mitarb. (1974) hatten ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich der Wirkungsstärke von Diazepam und Dikalium-chlorazepat. Die Autoren setzten bei 15 ambulanten Patienten mit starken Angstsymptomen in vergleichbarer Dosierung Diazepam (15 mg) und Dikalium-chlorazepat (22,5 mg) ein. Dabei stellten sie fest, daß nach Dikalium-chlorazepat der stoffwechselaktive Metabolit Nordiazepam im Serum am höchsten war. Der Therapiefortschritt und das klinische Bild waren offensichtlich korreliert zur Höhe der Plasmakonzentration von Nordiazepam.

HARRIS (1975) fand bei der Behandlung von 50 Patienten mit 15 mg Tranxilium^{R} bei abendlicher Einmaldosierung, daß Tranxilium^{R} dem Lorazepam deutlich überlegen war; unter den spärlichen Nebenwirkungen von Tranxilium^{R} war besonders die geringere Sedierung vorteilhaft.

In einer Studie stellten SIZARET und DEGIOVANNI (1971) fest, daß Tranxilium^{R} im Vergleich zu ähnlichen Benzodiazepinen bei zuverlässiger anxiolytischer Wirkung und guter Verträglichkeit eine deutlich geringere sedative Wirkung aufweist. Die überaus gute Verträglichkeit bestätigen neben anderen Autoren auch GISSELMANN u. Mitarb. (1973).

Sie therapierten überwiegend junge Patienten mit Tagesdosen bis zu 500 mg Tranxilium^{R}, was ohne Schwierigkeiten und im allgemeinen ohne störende Nebenwirkungen toleriert wurde.

In einer Vergleichsstudie mit Diazepam und Dikalium-chlorazepat schreibt CURRY (1974) dem Metaboliten Nordiazepam die höchste anxiolytische Wirksamkeit unter den bisher untersuchten Benzodiazepinen zu. Bei einer abendlichen Einmaldosierung von 20 mg Tranxilium^{R} konnte eine rasch einsetzende Schlafinduktion am Abend wie auch eine bis über den nächsten Tag anhaltende Anxiolyse ohne Sedierung nachgewiesen werden (PADILLA NIBA, 1973; MAGNUS, 1973). Dies verspricht eine wesentliche Vereinfachung in der Therapie von psychovegetativen Allgemeinstörungen.

In diesem Sinne verabreichten SKUPIN und FRANZKE (1975) Tranxilium^{R} 20 mg in einer offenen klinischen Studie an Patienten mit den Symptomen psychovegetative Allgemeinstörungen, Schlafstörungen und vasomotorischen Kopfschmerzen. Schon 15 bis 20 Minuten nach oraler Applikation am Abend wurden bereits subjektiv die ersten Wirkungen beschrieben als Entängstigung, Beruhigung und Entspannung; nach dem Zubettgehen wurde der Effekt eindrucksvoll als schlafanbahnend erlebt.

2. METHODIK

2.1. Probandenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung führten wir durch mit 14 Studenten verschiedener Fachrichtungen; sie stellten sich uns alle freiwillig zur Verfügung. Die Homogenität eines solchen Kollektivs zogen wir vor, da die Fragestellung primär ausgerichtet war auf einen Vergleich der verschiedenen Funktionen und erst sekundär hinsichtlich einer individuellen Wirkungsdifferenzierung an den einzelnen Versuchspersonen. Die Altersangabe der Probanden ergab einen Mittelwert von 26,3 Jahren (23 - 34 Jahre), das Körpergewicht von 70,1 kg (59 - 84,5 kg) und die Körpergröße von 178,6 cm (166 - 190 cm).
Eine anamnestische Befragung vor Versuchsbeginn ergab keine Anhaltspunkte für somatische oder psychische Krankheiten. Ferner brachte auch das Versuchstraining keinen Hinweis für sinnesphysiologische Störungen.
Im Hinblick auf die psychomotorischen Untersuchungen sei hier erwähnt, daß bei unserem Probandenkollektiv die Rechtshänder mit 86 % (12 Personen) und die Linkshänder bzw. Beidhänder mit 14 % (2 Personen) vertreten waren.

Ein übermäßiger Konsum von Genußmitteln (Kaffee, Tabak etc.) war nicht festzustellen. Alle Probanden gaben an, in unterschiedlichem Ausmaß alkoholgewöhnt zu sein. Keiner von ihnen war medikamenten- oder suchtstoffabhängig. Diese Angaben wurden durch Screening-Tests bestätigt.

Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn über den Versuchsablauf sowie auch über eventuelle Wechselwirkungen des Medikaments mit dem Alkohol informiert. Sie mußten sich auch verpflichten, vor und während der Versuchstage keine Medikamente und keinen Alkohol außerhalb der Versuche einzunehmen.

Für die Teilnahme bekamen die Probanden nach Versuchsabschluß und Kontrolle aller Nüchtern-Proben ein angemessenes Entgelt. Dieses sollte einerseits für unangenehme Notwendigkeiten wie Blutentnahmen etc. entschädigen, andererseits aber auch die Leistungsbereitschaft fördern und die regelmäßige Teilnahme an den Versuchen absichern.

2.2. Psychophysische Testverfahren

2.2.1. Psycho- und sensomotorische Testmethoden

Bei den Messungen der psychophysischen Leistungsfähigkeit verwendeten wir verschiedene Versuchsgeräte, die sich bereits seit Jahren bei ähnlichen Versuchen zur Objektivierung komplexer Leistungsfunktionen bewährt haben. Die Geräte waren in zwei Räumen so verteilt, daß jeder Proband für sich allein getestet werden konnte. Wir setzten folgende Geräte ein:

2.2.1.1. MOTORISCHE LEISTUNGSSERIE (MLS) nach K.-J. SCHOPPE mit horizontaler Arbeitsplatte zur Messung einer ruhigen und zielsicheren Handführung. Gemäß den Empfehlungen des Geräteherstellers (Fa. Dr. G. Schuhfried & Co.) war die Standardreihenfolge der Versuche zuerst einhändig mit der rechten, dann linken Hand und abschließend noch beidhändig; die Arbeitsrichtung war dabei grundsätzlich immer von rechts nach links. Der Proband sollte bequem sitzen; er durfte bei den Versuchen den tätigen Arm bzw. beide Arme nicht aufstützen. Zum Einsatz kamen im Einzeltest entsprechend nachstehender Reihenfolge:

Aiming: der Proband sollte möglichst rasch eine Reihe von 20 Messing-Kontaktpunkten (ø 6 mm, Abstand zweier Punkte 10 mm) mit der Metallspitze des Arbeitsgriffels antippen. Gemessen wurde die Zahl der Treffer und Fehler, die Gesamtdauer und davon als Teilzeit auch die Fehlerdauer. Beim beidhändigen Test wurde nur die Gesamtdauer mittels Handstoppuhr gemessen.

Linien-Nachfahren: eine ausgefräste Rille von 5 mm Breite mit - von rechts nach links - anfangs gerade-rechteckigem, dann spitzwinkligem und zum Schluß spiraligem Verlauf mußte mit der Griffelspitze nachgefahren werden. Wandberührungen zählten als Fehler; gemessen wurde außerdem die Fehlerdauer und die Gesamtdauer jedes Versuchs. Bei der Instruktion betonten wird, daß es hier in erster Linie auf die Vermeidung von Fehlerkontakten ankomme. Um jedem Probanden ein individuelles Arbeitstempo zu ermöglichen, ließen wir zwei Durchgänge (jeweils rechte, dann linke Hand) absolvieren: zuerst einen unter Zeitdruck, anschliessend einen ohne.

Steadiness: eine bestimmte Zeitdauer (32 sec) mußte die Griffelspitze bei gestrecktem Arm in eine Bohrung gehalten werden (ø 4,8 mm), möglichst ohne die Wandung zu berühren. Hier wurden die Kontakte mit der Wand (= Fehler) und die gesamte Kontaktdauer (= Fehlerzeit) gemessen.

2.2.1.2. LEISTUNGSPRÜFGERÄT (LPG) nach Dr. G. Schuhfried und Co.. Der Test an diesem Rechengerät soll Hinweise ergeben über die Konzentrationsfähigkeit und das intellektuelle Dauer- und Höchstleistungsvermögen eines Probanden in der jeweiligen Versuchssituation. Wir benützten das Programm T_2 bei einer Dauer von 6 min, mit zwei Serien zu

je 3 min. Dem Probanden werden mittels Leuchtröhren je zwei zufällige Ziffern von 0 bis 9 übereinander angeboten. Ist die obere Ziffer größer, so muß subtrahiert werden; ist die untere größer, dann sollen beide Ziffern addiert werden. Sobald der Proband das Ergebnis über Tasten eingetippt hat, leuchtet sofort eine neue Zahlenkombination auf. Die Gesamtzahl der Rechenvorgänge sowie die Zahl der richtigen Lösungen wurden von einem elektronischen Zählwerk registriert.

2.2.1.3. WIENER REAKTIONSGERÄT (R-Gerät) nach Dr. Schuhfried u. Co.. Die Reaktionszeit auf optische und akustische Reize in Abhängigkeit von Konzentrationsvermögen und Vigilanz kann hiermit getestet werden. Der Proband saß in lockerer, aufrechter Haltung vor der Reiztafel; die Finger seiner Arbeitshand durften die Antworttaste nicht berühren. Auf ein Signal hin sollte die Taste schnellstmöglich gedrückt werden. Die Darbietung eines Reizes wurde mit der Reaktion beendet. Die Reaktionszeit wurde mit einer Genauigkeit von 0,01 sec gemessen. Beim optischen wie auch beim akustischen Test benützten wir das Programm D mit einer Schrittdauer von 2,50 sec; diese Reizserie mit zweimal je 14 Signalen lief kontinuierlich hintereinander ab, also jeweils 28 Signale in 160 sec. Als Reize wurden im optischen Test ein weißes Lichtsignal und im akustischen Test ein Ton mit etwa 1250 Hz (Schalleistung ca. 0,1 W) geboten; die maximale Reizdauer war hier 1,00 sec. Ausgewertet wurden die Mittelwerte der 28 Meßwerte pro Versuchsdurchgang.

2.2.1.4. WIENER DETERMINATIONSGERÄT (D-Gerät). Beurteilt werden kann mit diesem Gerät die Reaktionssicherheit weitgehend unabhängig von der Reaktionsschnelligkeit. Auf der Frontseite des Gerätes werden als optische Signale fünf

verschiedenfarbige Lämpchen und zwei Töne (hoch - tief) dargeboten. Der Proband muß die Reize mit Drücken der entsprechenden Antworttasten unterhalb der Signalreihe beantworten. Der Fußschalter wurde nicht benützt.
Wir arbeiteten am D-Gerät einheitlich mit der Geschwindigkeitsstufe 5; die Darbietungsdauer für 1 Signal beträgt dabei 0,833 sec, das gesamte Programm mit 180 Signalen dauert demnach 150 sec. Diese relativ hohe Geschwindigkeit wählten wir, weil sich bei früheren Versuchen mit ähnlichem Probandenkollektiv gezeigt hatte, daß bei langsameren Geschwindigkeiten zu häufig annähernd alle Signale richtig beantwortet wurden (ceiling effect), was die Auswertung der Leistungsdifferenzen beträchtlich erschwerte.
Jeder Proband bekam zuerst das Programm "D" dargeboten; dabei laufen die 180 Signale im Rhythmus von je 0,833 sec ab. Im zweiten Durchgang mußte der Proband beim Programm "R_2" versuchen, in den 150 sec soviel Signale wie möglich zu beantworten. Nur eine richtig eingetippte Antwort beendete das dargebotene Signal, und gleichzeitig folgte sofort das nächste. Die Registrierung erfolgte auf der Rückseite des Apparates mit Hilfe von 4 Zählwerken und Angaben über: Zahl der Reize, Anzahl der gesamten Reaktionen, Anzahl der richtigen und Anzahl der um ein Signal verspäteten Reaktionen.

2.2.2. Fragebögen

Zur Exploration der momentanen Stimmungslage hatten wir in jeden einstündigen Testdurchgang vier Fragebögen eingeplant. Wir sahen diese Anzahl als sinnvoll an, da grundsätzlich ein solcher Fragebogen jeweils nur die psychische Verfassung eines sehr kurzen Zeitraumes wiederspiegelt und deshalb kurze, wiederholte Tests der Versuchssituation angemessen sind (NAEVE u. Mitarb., 1974). Wir legten den Probanden im einzelnen vor:

- Angstfragebogen "Checkliste";
- Angstfragebogen "EAS";
- Befindlichkeits-Skala (B-S');
- Polaritätsprofile.

Genaue Angaben hierzu und die Auswertung dieser Fragebögen finden sich in der Dissertation von STROHM (1978).

Da die Versuchstage jeweils zwischen 1. und 2. Retest die Nacht mit einschlossen, entwickelten wir einen "SCHLAF-FRAGEBOGEN", der den Probanden einmal bei Versuchsbeginn und jeweils morgens beim 2. Retest vorgelegt wurde. Wir wollten damit erfassen, ob und wie sich die Schlafgewohnheiten der Teilnehmer unter den Versuchen ändern. Im Unterschied zur Arbeit von STROHM (1978) wurden die Informationen dieses Fragebogens hier überwiegend kasuistisch ausgewertet; die tabellarische Darstellung ist hingegen vergleichbar.

ALLGEMEINER SCHLAF-FRAGEBOGEN

I. Allgemeines:

a) gewöhnlich schlafe ich pro Nacht: etwa: 6 Std. 8 Std. 10 Std.

b) gewöhnlich schlafe ich von (auf Std. genau) .... Uhr bis .... Uhr

c) ich gehe eher früh zu Bett und stehe früh auf: ja / nein

ich gehe eher spät zu Bett und stehe spät auf: ja / nein

II. Einschlafen: schnell / langsam / schlecht

a) ich glaube, daß ich gewöhnlich einschlafe

b) ich habe ein Einschlafritual (z.B. Lesen, Milch trinken etc.) ja / nein

III. Durchschlafen:

a) ich schlafe gewöhnlich die ganze Nacht durch: ja / nein

b) wenn ich nachts aufwache, dann sind die Ursachen meiner Schlafstörungen:

- eher äußere Einflüsse (Autolärm, Kindergeschrei etc.) ja / nein
- wenn ja, welche? a) ..... b) .....
- eher innere Einflüsse (Hunger, kalte Füße etc.) ja / nein
- wenn ja, welche? a) ..... b) .....

c) ich glaube, ich träume: häufig / selten / gar nicht

d) ich glaube, meine Träume sind gewöhnlich: angenehm / unangenehm

IV. Aufwachen:

a) Morgens muß ich gewöhnlich geweckt werden:
Morgens wache ich gewöhnlich von alleine auf:

b) Normalerweise bin ich morgens
- sofort klar
- vorübergehend benommen
- erst nach einiger Zeit voll leistungsfähig

c) Morgens bin ich gewöhnlich
- gut gelaunt
- schlecht gelaunt

Tab. 1: Darstellung des Schlaf-Fragebogens in der allgemeinen Formulierung

2.2.3. Begleitende Beobachtungen

Nicht zuletzt sei auch erwähnt, daß wir auf den Einzelergebnislisten freie Begleitnotizen über sämtliche Auffälligkeiten während des Versuchsablaufes notierten. Dies hielten wir für ausgesprochen wichtig, da gerade unter Alkohol viele physische und psychische Auffälligkeiten situationsgebunden sind, wenn für einen Augenblick die situationsadäquate Kontrolle des Verhaltens verloren geht. Diese passageren Kontrollverluste lassen sich in der Regel durch eine vorgeplante und schematische Exploration eben kaum erfassen.

2.3. Überlegungen zur statistischen Auswertung

Unsere Versuchsreihe war angelegt als eine prospektive Untersuchung. Diese ist, im Gegensatz zur retrospektiven Methode, dadurch ausgezeichnet, daß nur Daten verwendet und ausgewertet werden, deren Gewinnung man von Anfang an kontrolliert. Damit sind prospektive Studien zwar aufwendiger, aber auch beweiskräftiger als retrospektive Untersuchungen (OPPEL und RÜGER, 1975*). Wir beschäftigten uns gezielt mit der psychophysischen und psychomotorischen Leistungsfähigkeit unter bestimmten exogenen Einflüssen (Alkohol und/oder Tranxilium^{R}). Eine Vielzahl von Meßgrößen ermöglicht es, Leistungsänderungen im psychophysischen (Reaktionsverhalten auf Reize etc.) und psychomotorischen Bereich (Grob- und Feinmotorik etc.) zu objektivieren. Wir wählten davon die aus, die sich mittels einer schon früher bewährten Testbatterie (s. Methodik) im Rahmen unserer Laborbedingungen am geeignetsten erwiesen hatten, diese Leistungsveränderun-

---

*) Soweit nicht besonders gekennzeichnet, liegen diesem Abschnitt die Veröffentlichungen zugrunde von: SACHS (1974), OPPEL und RÜGER (1975), PFLANZAGL (1972) und RAMM und HOFMANN (1976); s. auch im Literaturverzeichnis.

derungen zu verifizieren. Als unsere Meßgrößen seien im einzelnen nochmals erwähnt: Reaktionsschnelligkeit und -sicherheit, ruhige und zielsichere Handführung, Vigilanz, Konzentrations- und Dauerleistungsvermögen sowie eine vorhandene oder nicht vorhandene Änderung oder Normabweichung der subjektiven Befindlichkeit. Die jeweiligen Parameter (= Meßwerte) dieser Meßgrößen sind im Detail bei den entsprechenden Beschreibungen der Testmethoden (unter Punkt 2.2.1.) aufgeführt.

Diese Meßwerte wollten wir nun zur Auswertung einem statistischen Vergleich unterwerfen. Für diesen Vergleich fordern OPPEL und RÜGER (1975) als Planungsprinzip, daß man jede Untersuchung an einer Gruppe mit mehreren Beobachtungsreihen durchführt. Dabei müssen die Gruppen von gleicher Struktur sein und die Beobachtungen in den einzelnen Gruppen immer gleichartig durchgeführt werden. Struktur- und Beobachtungsgleichheit sind dazuhin eng verknüpft mit dem statistischen Begriff der Abhängigkeit. Denn nach SACHS (1974) treten abhängige oder verbundene Meßreihen dann auf, wenn z.B. mehrere verschiedene Versuchsreihen am gleichen Kollektiv durchgeführt werden, ein Testaufbau, der in unserer Untersuchung angewandt wurde.
Außerdem beschränkten wir uns in unserer Untersuchung auf eine selektive Stichprobe. Die Kriterien dieser Selektion waren: nur Männer - nur Studenten - begrenzt auf das Alter zwischen ca. 20 - 30 Jahren. Diese Homogenität unseres Kollektivs ließ erwarten, daß der Störeinfluß durch interindividuelle Variabilität reduziert und die Empfindlichkeit der verschiedenen Versuchsreihen erhöht war. Durch diese Selektion wird jedoch der Rückschluß von unseren Untersuchungsergebnissen auf die Gesamtbevölkerung eingeschränkt.

Der Umfang einer Stichprobe muß zum einen so groß sein, daß der maximale Zufallsfehler einen vorgegebenen Wert nicht überschreitet, und daß die Trennschärfe (Teststärke) des bei der späteren Auswertung verwendeten Tests nicht empfindlich eingeschränkt ist. Zum anderen war uns für unser Kollektiv eine obere Grenze vorgegeben durch folgende Rahmenbedingungen: begrenzte Zeitdauer der eigentlichen Laborexperimente - personeller und technischer Aufwand bei der Versuchsdurchführung und Analyse - finanzielle Möglichkeiten.

Eine Gruppe von 14 Versuchspersonen schien uns daher umfangreich genug, um einerseits eine spätere statistische Auswertung zu ermöglichen, andererseits aber auch den anstehenden Versuchsaufwand in akzeptablen Grenzen zu halten.

Zusammengefaßt seien hier nochmals die Grundlagen unserer Versuchsreihe aufgeführt:

- Basis unserer Versuche war die psychophysische und psychomotorische Leistungsfähigkeit bzw. -änderung.
- Diese Leistungsfähigkeiten wurden durch charakteristische Meßgrößen genauer beschrieben.
- Die Meßgrößen wurden durch standardisierte Testverfahren und deren Meßwerte objektiviert.
- Die Forderung nach Beobachtungsgleichheit war erfüllt durch unsere Standardbedingungen wie gleichmäßige Zuteilung der beiden Versuchsleiter, genau festgelegter Zeitablauf der Geräteversuche, definierte Protokollierung etc.
- Alle vier Testreihen erhoben wir am gleichen Kollektiv und erfüllten damit die Forderung der Strukturgleichheit und der Abhängigkeit der Meßreihen.
- Unsere selektierte Stichprobe (n = 14) und deren homogene Zusammensetzung versprachen uns gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche statistische Auswertung.

Bei diesen Grundlagen war mit großer Sicherheit keine Normalverteilung der Zufallsvariablen (Maßzahlen) unserer Meßreihen zu erwarten. Außerdem wies schon verallgemeinernd GEARY (1947) darauf hin, daß das Bestehen einer Normalverteilung "in praktischen Fällen ein Mythos" ist*). Erwartungsgemäß ergaben dann auch unsere Meßwerte eine schiefe eingipflige Verteilung. Weil in dieser Verteilung der Mittelwert die Werte in zwei ungleiche Hälften teilt, wird eine schiefe Verteilung wesentlich besser durch folgende Maßzahlen beschrieben (Spezialfälle der sog. Quantile):

Medianwert $\tilde{x}$: er halbiert die Reihe der nach Größe geordneten Einzelwerte; sein Vorteil ist auch, daß er im Gegensatz zum Mittelwert von Extremwerten vollkommen unbeeinflußt bleibt.
Quartile: um den Median als zentralen Wert gruppiert, markieren sie als Q_1 das Ende des 1. Viertels in der nach der Größe geordneten Meßwertreihe bzw. als Q_3 das Ende des 3. Viertels der Reihe.

Nur diese Maßzahlen, Median und Quartile, beschreiben schiefe eingipflege Verteilungen mit den folgenden vier Bedingungen (SACHS, 1974) optimal: erwartungstreu - übereinstimmend - wirksam - erschöpfend. Dabei bedeuten erwartungstreu und übereinstimmend: bei wachsendem Stichprobenumfang n streben die Parameter gegen den Wert der Grundgesamtheit; wirksam: die Maßzahl weist für Stichproben mit gleichem n die kleinstmögliche Streuung auf; erschöpfend: die Maßzahl allein liefert alle überhaupt mögliche Information.

Mit diesen Argumenten erschien es uns als schlüssig, für die EDV-Auswertung unserer Meßergebnisse nur Mediane und Quartile zu benützen.

---

*) Zitiert nach BILLETER (1972)

Um unsere Maßzahlen auf Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsreihen statistisch prüfen zu können, formulierten wir als:

Nullhypothese H_o: Die gefundenen Meßwerte (x_1, x_2) entstammen trotz auftretender Differenzen derselben Grundgesamtheit, die gemessenen Unterschiede sind rein zufällig (H_o : $\mu_1 = \mu_2$). Auf unseren Versuch übertragen heißt das: Die Leistungsfähigkeit unserer Probanden ändert sich möglicherweise (im Vergleich zum Leertest) unter der Einwirkung von Tranxilium^R und/oder Alkohol, jedoch ist diese Abweichung nicht signifikant.

Alternativhypothese H_a: Wird die Nullhypothese verworfen, so stammen die beiden Meßreihen aus verschiedenen Grundgesamtheiten und ihre Unterschiede sind nicht nur zufällig (H_a : $\mu_1 \neq \mu_2$). Die Leistungsänderungen unter der Wirkung von Alkohol und/oder Tranxilium^R treten also tatsächlich in der Grundgesamtheit auf.

Das Testverfahren sollte uns nun Aufschluß darüber bringen, in welchen Fällen wir - aufgrund der gemessenen Unterschiede - H_o verwerfen dürfen und somit H_a akzeptieren können. Als oberste Schranke der Irrtumswahrscheinlichkeit α setzten wir $\alpha = 5\ \%$ ($p \leqq 0{,}05$). Bei Signifikanzen im Test mit $p \leqq 0{,}05$ darf die Nullhypothese mit einer statistischen Sicherheit S von mindestens $S = 95\ \%$ verworfen werden. Damit wird in höchstens 5 % aller Fälle die richtige Nullhypothese zu Unrecht verworfen und so ein "Fehler 1. Art" begangen.

Grundsätzlich wird von einem statistisch optimalen Test gefordert (SACHS, 1974), daß dieser zwar unempfindlich oder robust gegenüber Abweichungen von bestimmten Voraussetzungen (z.B. Normalverteilung), aber empfindlich gegenüber den zu prüfenden Abweichungen von H_o sein soll. Im besonderen standen auch für uns anfänglich vier Tests

zur Diskussion, die nachfolgend kurz erwähnt werden:

I. Vergleich unabhängiger Stichproben

a) U- Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY für unabhängige Stichproben. Dieser Rangtest ist das verteilungsunabhängige Gegenstück zum t-Test. Er ist empfindlich gegenüber Medianunterschieden, aber weniger empfindlich bei unterschiedlichen Schiefen.

b) H - Test von KRUSKAL und WALLIS: er ist die Verallgemeinerung des U-Tests und für mehrere unabhängige Stichproben geeignet.

II. Vergleich abhängiger Stichproben

c) t - Test (Student): dieser Test vergleicht Mittelwerte und setzt eigentlich eine Normalverteilung voraus. OPPEL und RÜGER (1975) empfehlen deshalb, daß vor Anwendung des t-Tests die Normalverteilung geprüft werden sollte. Der t-Test kann auch angewandt werden, wenn die Werte x_{i1} und x_{i2} der beiden gepaarten Meßreihen von der Normalverteilung beträchtlich abweichen. Allerdings muß dann vorausgesetzt sein, daß die Differenzen d_i ($d_i = x_{i1} - x_{i2}$) "recht gut normalverteilt" sind (SACHS, 1974).

Aufgrund ihrer charakteristischen Einschränkungen kamen die ersten drei Tests für uns weniger in Frage, zumal SACHS (1974) allgemein empfiehlt, bei kleinen Stichproben ($n < 15$) verteilungsfreie Tests zu verwenden; diese seien hier oft wirksamer als die sonst optimalen parametrischen Tests.

d) WILCOXON-Test für Paardifferenzen. Dieser Test entspricht dem verkürzten t-Test, allerdings setzt er keine Normalverteilung voraus. Aufgrund dieser Eigenschaften schien er für uns das geeignete Verfahren zu sein zur statistischen Auswertung unse-

rer Ergebnisse.
Zu seiner Durchführung bildet man von allen Wertpaaren Differenzen, abgesehen von Paaren mit gleichen Einzelwerten. Es müssen mindestens 5 Differenzen ungleich Null sein.
Man bildet also: $d_i = x_{i1} - x_{i2}$.
Die absoluten Beträge der Differenzen bringt man in eine aufsteigende Rangfolge. Der kleinste Betrag bekommt die Rangzahl 1, der größte die Rangzahl n; alle Differenzen $d_i = 0$ werden nicht berücksichtigt.
Bei jeder Rangzahl (R) wird vermerkt, ob die zugehörige Differenz positiv (R_p) oder negativ (R_n) ist.
Anschließend bildet man die Summen von R_p und R_n.

Die Vorteile des vorliegenden Tests sind nochmals kurz zusammengefaßt:
- ein optimaler Test für den Vergleich abhängiger Stichproben;
- normal und nicht-normal verteilte Differenzen testet er fast gleich scharf;
- für große und kleine Stichproben liegt seine Wirksamkeit bei 95 % (= Wahrscheinlichkeit, keinen "Fehler 2. Art" zu begehen, d.h. H_o zu akzeptieren, obwohl sie falsch ist).

In unserer Untersuchung wurden zuerst die Differenzen der Einzelwerte zwischen folgenden Testreihen ermittelt:

a) Leertest - 1. Retest
b) 1. Retest - 2. Retest
c) Leertest - 2. Retest.

Tabellarisch dargestellt (s. Ergebnisteil) und ausgewertet wurden nur die erfaßten Unterschiede von a) und b). Da die Differenzen zwischen Leertest - 2. Retest nur unwesentlich waren, verzichteten wir auf ihre Darstellung.

In einer zweiten Querschnittuntersuchung forschten wir bei konstanter Zeit ($t_{1,2,3}$ = konstant) nach Differenzen zwischen sämtlichen Hauptversuchen. Von den sechs möglichen

Differenzpaaren (P/O-P/A, P/O-T/O, P/O-T/A, P/A-T/O, P/A-T/A und T/O-T/A) wurden in den Ergebnistabellen nur diejenigen aufgeführt, die gemäß unseren Grenzen im Test Signifikanzen aufweisen.

Die Nullhypothese wurde zurückgewiesen, also signifikante Unterschiede angenommen, wenn die Prüfgröße, das ist die kleinere der beiden Rangsummen von R_p und R_n, kleiner oder gleich einer kritischen Grenze R_o war. Die kritischen Grenzen wurden nach McCORNACK angewandt (SACHS 1974, Tabelle 67), wobei als untere Grenze des Stichprobenumfangs n = 7 festgelegt wurde, um eine falsche Interpretation zu vermeiden.

Als ein nicht unwesentlicher Teilaspekt stellte sich bei der Auswertung heraus, daß der Test bereits geringe Abweichungen als signifikant bewertet, wenn das gesamte Kollektiv sich in eine Richtung verändert (Beispiel: R-Gerät).

Da nicht zu erwarten war, daß sich die Leistungsänderungen voraussehbar nur in eine Richtung bewegten (z.B. $\mu_1 > \mu_2$), wurde deshalb die zweiseitige Fragestellung angewandt. Der einseitige Test besitzt zwar die größere Teststärke und deckt damit Unterschiede besser auf. Wir mußten uns jedoch nach der Empfehlung von SACHS (1974) richten: bei Unentschlossenheit, ob die einseitige oder zweiseitige Fragestellung zu bevorzugen ist, muß immer der zweiseitige Test angewandt werden.

2.4. Versuchsanordnung

2.4.1. Versuchsablauf und Randomisierung

In der Untersuchung wurden mit jedem Probanden insgesamt vier Versuche in 14tägigem Abstand durchgeführt:

1. Placeboversuch: P/O
2. Placebo-Alkoholversuch: P/A
3. Tranxiliumversuch: T/O
4. Alkohol-Tranxiliumversuch: T/A

An jedem Versuchstag wurden zwei Probanden getrennt getestet und von je einem Versuchsleiter betreut. Versuchstage waren Montag bis Freitag; die Untersuchungsreihe dauerte insgesamt zwei Monate. Die Studie war als Doppelblind-Versuch angelegt; die Probanden hatten entsprechend dem Randomisierungsplan unterschiedliche Versuchsartenfolgen.

	Hauptversuche			
VP Nr.:	I.	II.	III.	IV.
1	-	T+A	T	A
2	-	T	T+A	A
3	A	T	-	T+A
4	T	A	-	T+A
5	T	A	T+A	-
6	A	-	T	T+A
7	T+A	T	-	A
8	T+A	-	A	T
9	T	A	-	T+A
10	T+A	A	-	T
11	-	A	T+A	T
12	A	-	T+A	T
13	T	-	T+A	A
14	A	T	T+A	-

Tab. 2: Plan der Randomisierung.
Legende: A = Alkohol und Placebo
T = Tranxilium und Placebogetränk
T+A = Tranxilium und Alkohol
- = Placebo und Placebogetränk

Die einzelnen Hauptversuche wurden im Retestverfahren durchgeführt und hatten folgenden zeitlichen Verlauf:

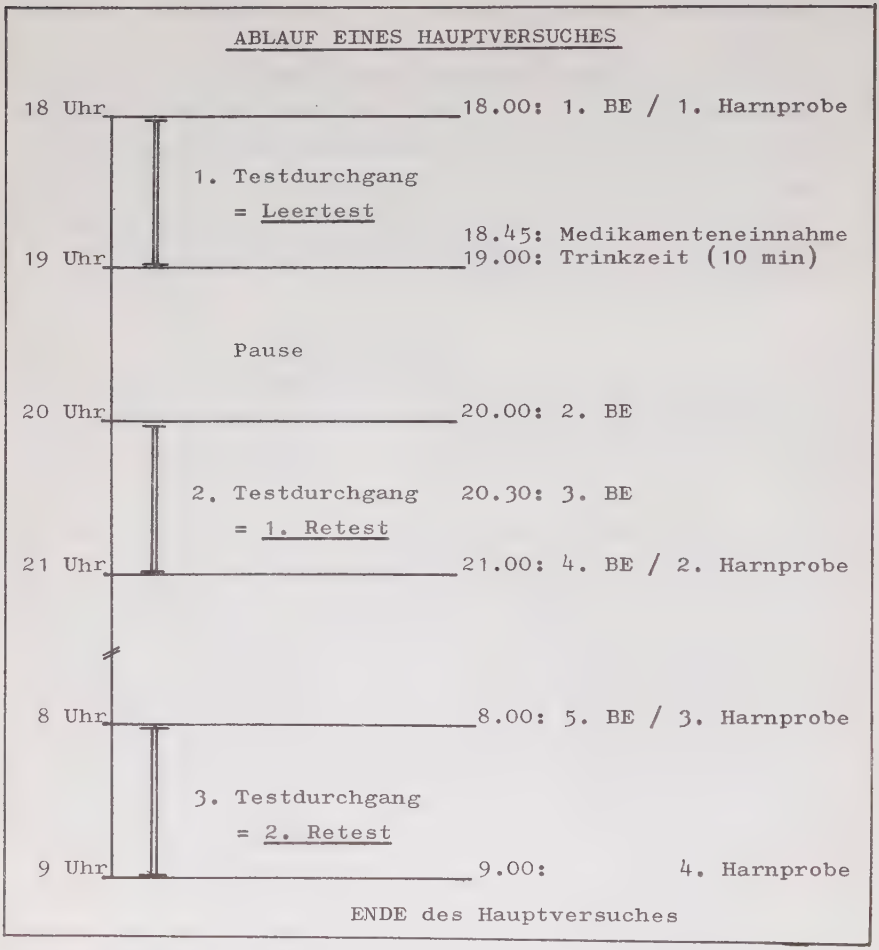

Abb. 3: Ablauf eines Hauptversuches mit 3 Testdurchgängen.

Bei diesem Ablauf konnte erwartet werden, daß der 1. Retest zur Zeit der maximalen Alkoholanflutung wie auch der stärksten Medikamentenwirkung stattfindet; der 2. Retest hingegen sollte Antwort auf die Frage geben, inwie-

weit vor allem im Medikamenten-Alkohol-Versuch am nächsten Morgen in für die Fahrtüchtigkeit relevantem Ausmaß noch Wirkungen in somatischer und psychischer Hinsicht erkennbar sind.

Die Blutentnahmeproben (BE) - jeweils 15 ml mit Venüle aus der Kubitalvene - wurden, beginnend mit dem Nüchtern-Kontrollwert bei Testbeginn, zu folgenden Zeiten entnommen:

1. Blutprobe: 18 Uhr (Kontrollwert);
2. Blutprobe: 60 min nach Trinkbeginn (TB);
3. Blutprobe: 90 min nach TB;
4. Blutprobe: 120 min nach TB;
5. Blutprobe: ca. 13 Stunden nach TB und Medikamenten-Testdosis (am 2. Tag um 8 Uhr).

Ferner wurden Harnfraktionen folgender Intervalle gesammelt: 18 - 21 Uhr, 21 - 8 Uhr und 8 - 9 Uhr; zur Kontrolle auf Alkohol und Medikamente wurde außerdem zu Testbeginn eine Harn-Leerprobe genommen.

2.4.2. Standardbedingungen

Um möglichst einheitliche Versuchsbedingungen zu erhalten, wurden die Probanden aufgefordert, nach ca. vier Stunden Nahrungskarenz etwa eine Stunde vor Versuchsbeginn zu erscheinen. Sie erhielten dann ein Standard-Nachtessen (1 1/2 Scheiben Brot, etwas Wurst, Butter und Tee), um näherungsweise eine gewohnheitsmäßige Nahrungsaufnahme zu bieten. Ferner wurden die Probanden auch angehalten, am nächsten Versuchsmorgen zuhause noch ein leichtes Frühstück einzunehmen. Während der eigentlichen Versuchszeit durfte nicht geraucht werden. Diese Einschränkung ist nicht unwesentlich, da GRÜNER u. Mitarb. (1968) nachweisen konnten, daß unter ausgiebigem Rauchen der Blutalkoholanstieg deutlich lang-

samer verläuft mit flacherem Kurvenverlauf und geringeren Promillewerten im Sinne einer nikotinbedingten Resorptionsverzögerung.

Die Probanden hatten am Vortag ihres ersten Versuches ausreichend Gelegenheit, die Versuchsgeräte kennenzulernen und sich an ihnen einzuüben. Um einen Übungszuwachs beim Beginn so gering wie möglich zu halten, achteten wir vor allem an den lernintensiven Geräten darauf, daß - in Anlehnung an frühere Versuchsergebnisse - ein gewisses Leistungssoll beim Üben erreicht wurde. Beim Wiener Determinationsgerät sollten bei Geschwindigkeitsstufe 6 letztlich von 180 Signalen 170 richtig beantwortet werden; ausserdem wurde noch zweimal die spätere Versuchs-Geschwindigkeit Stufe 5 dargeboten. Beim LPG sollte der Proband nach dem Einüben bei zweimal 3 Minuten Arbeitszeit von den Gesamtlösungen weniger als 10 % falsche Lösungen vorweisen, wobei in 3 Minuten möglichst 90 Rechenvorgänge erreicht werden sollten. An den beiden anderen Geräten MLS und Wiener Reaktionszeitgerät wurden die Probanden einzeln instruiert und eingeübt; ein spezielles Leistungssoll wurde hier nicht gefordert. Weiterhin hatten die Probanden an jedem Versuchstag die Möglichkeit, sich vor dem Nachtessen nochmals eine knappe halbe Stunde mit den Geräten vertraut zu machen. Wir wollten dadurch erreichen, daß bereits die Leerversuche jeder Serie ohne großen Übungszuwachs absolviert werden konnten, um somit für die spätere Auswertung die Differenzen der Ergebnisse von Leertest - 1. Retest möglichst wenig zu verfälschen.

2.4.3. Dosierung der Testsubstanzen

Die Testdosis von 20 mg Dikalium-chlorazepat wurde in unseren Versuchen etwa eine Stunde nach dem Nachtessen und etwa 1/4 Stunde vor der Alkoholaufnahme gegeben. Genügend

Magenacidität und ausreichend Zeit zur Resoption des Tranquilizers schienen uns damit gewährleistet. Der zu erwartende maximale Serumspiegel bei dieser Dosierung sollte ungefähr eine Stunde nach der Applikation im Bereich von ca. 300 ng/ml Serum liegen.

Als Placebo standen uns Kapseln zur Verfügung, die äußerlich mit dem Tranxilium^{R}20 völlig identisch waren. Die Kapseln für sämtliche Versuche waren entsprechend dem Randomisierungsplan einzeln in identische Gläschen verpackt. Die Versuchsleiter konnten diese Gläschen nur über die aufgeklebten Nummern den jeweiligen Versuchspersonen zuordnen.

Der Alkohol wurde als kohlehydratfreier, eisgekühlter Wodka (40 Vol.-% Alkohol) zugeführt in der Dosierung von 1 g Alkohol/kg Körpergewicht. Nach der Widmark'schen Formel $a = c \cdot p \cdot r$ war als Maximalwert etwa eine BAK von 1,2 $^{o}/oo$ zu erwarten. Die Probanden waren aufgefordert, die Trinkmenge (184 - 265 ml, $\bar{x}$ = 218,9 ml) innerhalb von etwa 10 Minuten zu trinken. Der Wodka wurde auf diese Art ausnahmslos gut vertragen.

In den beiden alkoholfreien Versuchen wurde die jeweils gleiche Menge kohlensäurefreies Mineralwasser zum Trinken gegeben.

2.5. Analytik

2.5.1. Alkoholbestimmung

Die Bestimmungen der Alkoholkonzentration erfolgten je Probe zweifach gaschromatographisch am Institut für Gerichtliche Medizin. Der Mittelwert jeder Probenbestimmung ergab nach der Umrechnung auf Vollblut die jeweilige Blutalkoholkonzentration.

2.5.2. Bestimmung von Dikalium-chlorazepat und seiner Metaboliten

In Vorversuchen am eigenen Institut konnte das Dikalium-chlorazepat nach oraler Aufnahme (20 mg Einmaldosis) im Serum nicht nachgewiesen werden (STAAK und MOOSMAYER, 1978).

Nordiazepam wird in einer langsamen Metabolisierung umgewandelt in Oxazepam und dieses dann als Glucuronsäure-Derivat ausgeschieden. Demzufolge wurden die Serum- und Harnproben quantitativ auf die Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam untersucht. Diese Bestimmungen erfolgten im Toxikologielabor gaschromatographisch nach einem Verfahren modifiziert nach MALLACH u. Mitarb. (1975).

Die Serum- und Harnproben konnten nicht jeweils sofort untersucht werden. Sie wurden deshalb bis zur Aufarbeitung bei -20° C eingefroren.

2.5.2.1. Gaschromatographische Analyse

Zur gaschromatographischen Bestimmung wurden die Extrakte in 50 µl einer methanolischen Lösung von 8 µg/ml Diazepam als innerem Standard gelöst; dies, um die Analysen von Schwankungen der Detektor-Empfindlichkeit unabhängig zu machen.
Die Untersuchungen wurden an einem Gerät der Fa. Hewlett Packard (Modell 5750) mit stickstoffspezifischen FID bei folgenden Bedingungen ausgeführt:

Säule: 150 cm Glas, ∅ 3 mm, 3 % OV-25 auf Chromosorb W AW DMCS HP (80 bis 100 mesh).
Gase: 60 ml He/min; 30 ml H_2/min; 180 ml synth. Luft/min.
Temp.: Einspritzblock 300° C; Ofen 250° C; Detektor 400° C; Einspritzmenge 1 µl.

Die Retentionszeiten lagen für Oxazepam bei etwa 80 sec, für Diazepam bei etwa 110 sec und für Nordiazepam bei ca. 155 sec.

Die Peakflächen wurden mit einem Integrator Modell 3370/B der Fa. Hewlett Packard registriert.

Die Zusammensetzungen der Pufferlösungen entsprachen der Ausarbeitung von MALLACH u. Mitarb. (1975):

- 1 m Boratpuffer (pH 9)
- 0,5 m Phosphatpuffer (pH 7)
- 0,2 m Acetatpuffer (pH 4,8).

Die Nachweisgrenze für reine Oxazepam- und Nordiazepamlösungen liegen jeweils bei etwa 0,5 ng pro Einspritzung. Dies entspricht ungefähr einer Konzentration von 25 ng/ml bei 1 ml aufgearbeitetem Serum oder Harn. Demnach können bei 2 ml Serum oder Harn erst Werte von über 50 - 60 ng/ml real dem Oxazepam bzw. Nordiazepam zugerechnet werden.

2.5.2.2. Freie Metaboliten

Es wurden 2 ml Serum oder Harn mit 5 ml Boratpuffer versetzt und einmal mit 40 ml Äther geschüttelt; dann die Ätherphase mit 10 ml 6n Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Phase wurde mit 10 ml 6n Natronlauge und 10 ml Phosphatpuffer auf pH 7 eingestellt, darauf zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert und bei etwa 25° C im Stickstoffstrom eingedunstet.

2.5.2.3. Konjugierte Metaboliten

Um auch wahrscheinlich vorhandene Konjugate zu erfassen, wurden 1 ml Serum oder Harn mit 4 ml Acetatpuffer und 20 µl Arylsulfatase - ß - Glucuronidase*) versetzt, 20 bis 24 Stunden bei 37° C inkubiert und dann entsprechend Punkt 2.5.2.2. analysiert.

*) Fa. Boehringer, Mannheim GmbH

3. ERGEBNISSE

3.1. Meßwerte der Alkoholkonzentrationen

3.1.1. Alkoholkonzentration im Serum

Die Blutalkoholkonzentrationen (BAKn) erreichten ihre höchsten Werte in der Blutentnahme 90 min nach Trinkbeginn mit einer mittleren BAK von 1,00 °/oo (± 0,15 °/oo) im Versuch P/A und mit 1,07 °/oo (± 0,13 °/oo) im Versuch T/A. Die Werte mit und ohne gleichzeitige Gabe von Dikalium-chlorazepat divergieren praktisch nicht. Es ergibt sich somit kein Anhalt für eine Beeinflussung der Alkoholkinetik durch dieses Pharmakon (s. Abb. 4, S. 36).
Die Kontrollbestimmungen der BAK jeweils zum Versuchsbeginn (18 Uhr) und am nächsten Morgen (8 Uhr) waren alle negativ.
Die Meßwerte der gesamten BAK-Werte finden sich in Tab. 15 im Anhang.

3.1.2. Alkoholkonzentration im Harn

Die Maximalwerte der Äthanolkonzentration im Harn (Meßwerte in Tab. 16 im Anhang) wurden in der Harnfraktion I (1. - 3. Stunde) gefunden mit nahezu identischen Mittelwerten von 1,03 °/oo ohne bzw. 1,09 °/oo mit gleichzeitiger Gabe von Dikalium-chlorazepat. Die Kontrolluntersuchungen zu Testbeginn und am Testende verliefen in allen Fällen negativ. Diese Kontrollen waren für uns insofern von Bedeutung, als der Nachweis auf Alkoholkonsum über die Bestimmung des Harnalkohols zumeist zeitlich länger geführt werden kann als über die Serumuntersuchung.

Die Gesamtausscheidung über etwa 14 Stunden von unverändertem, also nicht oxidiertem und verstoffwechseltem Äthanol

Blutalkoholkonzentrationen mit und ohne orale Applikation von 20 mg Dikalium-Chlorazepat ($\bar{x} \pm s$) N = 14

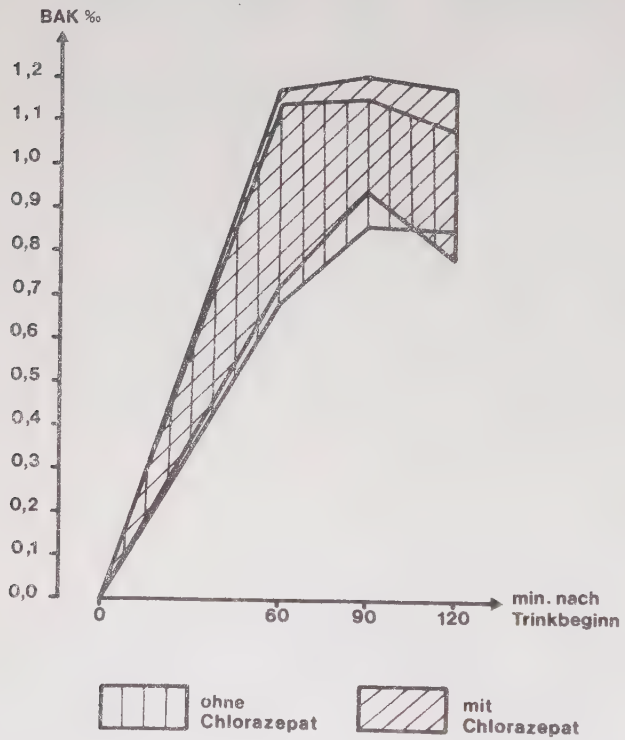

Abb. 4: Verlauf und Streubreite der Blutalkoholwerte mit und ohne gleichzeitige Gabe von Dikalium-chlorazepat.

im Harn bewegt sich in gewohnter Größenordnung. Bezogen auf die Harn-Gesamtvolumina aller 3 Fraktionen ergeben die Konzentrationen eine renale Äthanolausscheidung von ungefähr 1 - 3 ml, umgerechnet also immer unter 5 % der aufgenommenen Alkoholmenge.

3.2. Konzentrationsbestimmungen von Nordiazepam und Oxazepam im Serum und Harn

3.2.1. Konzentration von Nordiazepam im Serum

Die Meßwerte der Nordiazepam-Konzentration im Serum sind für alle Versuchspersonen in Tabelle 17 im Anhang aufgeführt. Zur Auswertung kamen allein die Werte des im Serum freien Nordiazepams, da nach der Dekonjugation praktisch die gleichen Werte gemessen wurden, die in der Schwankungsbreite der Methode lagen. Daraus muß gefolgert werden, daß das freie Nordiazepam nach seiner Resorption sofort pharmakologisch wirksam werden kann. Dies wäre ein weiterer pharmakokinetischer Gesichtspunkt für den schon von anderen Autoren beobachteten schnellen Wirkungseintritt des Tranxiliums^{R}.
Die Bestimmungen der Nordiazepamkonzentration mit und ohne gleichzeitige Verabreichung von Alkohol lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen (s. dazu Abb. 5). In der Blutentnahme 60 min nach Applikation lagen die Werte bei etwa 125 ng/ml Serum; mit steigender Tendenz wurden in unserer Meßreihe nach rund 120 min die höchsten Konzentrationen im Bereich von 100 - 300 ng/ml gemessen ($\bar{x}$ = 190 bzw. 201 ng/ml).

Die Serumkonzentrationen am nächsten Morgen, etwa 13 Stunden nach Medikamentengabe, lagen im Mittel zwischen 140 und 160 ng/ml Serum. Wie auch aus Abbildung 5 schon ersichtlich, läßt sich zu diesem Zeitpunkt bereits erkennen, daß die Konzentration im Versuch ohne Alkoholbelastung tendenziell schneller abfällt.
Durch unsere Versuchsorganisation bedingt, wurde ein wahrscheinlicher Konzentrationsgipfel zwischen 21 Uhr und 8 Uhr nicht erfaßt.

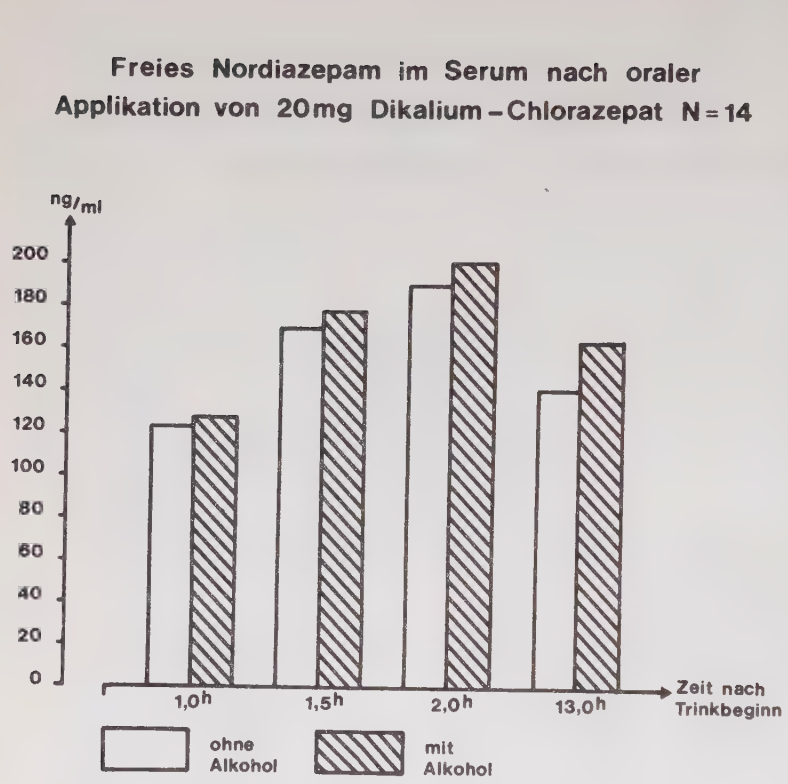

Abb. 5: Nordiazepam-Serumkonzentrationen nach Gabe von 20 mg Dikalium-chlorazepat mit und ohne gleichzeitige Alkoholbelastung (n = 14).

3.2.2. Konzentration von Oxazepam im Serum

Wie schon unter Punkt 2.5.2.1. dargelegt wurde, liegt bei dem hier verfolgten analytischen Verfahren die Nachweisgrenze für Oxazepam bei ca. 50 - 60 ng/ml Serum oder Harn. Die gemessenen Werte lagen alle unter diesem auswertbaren Niveau. Entsprechend bleibt anzumerken, daß freies Oxazepam nur in verschwindenden Spuren festgestellt wurde. Nach Dekon-

jugation allerdings waren die Spuren - unter obigem Vorbehalt - schon wesentlich kräftiger ausgeprägt und zwar auffälligerweise bereits im Leerwert.

3.2.3. Nordiazepamausscheidung im Harn

Die Ergebnisse der Harnkonzentrationen von Nordiazepam und Oxazepam sind in der Tabelle 18 im Anhang aufgeführt. An die kritische Beachtung der Nachweisgrenze sei nochmals erinnert. Allein in der Harnfraktion I (1. - 3. Stunde) war Nordiazepam in geringer Konzentration ($\bar{x}$ = 40 und 63 ng/ml) direkt nachweisbar. In den übrigen Ausscheidungsfraktionen lag es fast gänzlich in glucuronierter Form vor mit den höchsten Konzentrationen ($\bar{x}$ = 102 $\pm$ 156 ng/ml und 88 $\pm$ 99 ng/ml) in Fraktion III (13. - 14. Stunde). Die Meßwerte lassen durch gleichzeitige Gabe von Alkohol - mit damit verbundener Harnflut in Harnfraktion I - keine Veränderung der mengenmässigen Elimination erkennen.

3.2.4. Oxazepamausscheidung im Harn

Der Metabolit Oxazepam erschien im Harn ausschließlich als Glucuronid. Im Versuch T/O, also ohne Alkoholgabe, fällt die deutliche Zunahme der Ausscheidung von Fraktion I ($\bar{x}$ = 157 ng/ml) zu Fraktion II ($\bar{x}$ = 829 ng/ml) auf mit einem Plateau bis zum nächsten Morgen in Fraktion III ($\bar{x}$ = 804 ng/ml).

Im Gegensatz dazu die Meßwerte im Versuch T/A: durch die Harnflut wohl bedingt, ist die Oxazepam-Konzentration in der Fraktion I relativ niedrig ($\bar{x}$ = 31 ng/ml). Doch die auffällig verringerte Ausscheidung gegenüber dem Versuch T/O ist in der Fraktion II und III nicht zu übersehen. Die-

se Beobachtung wird zusätzlich unterstrichen durch die um etwa 40 % verringerte Gesamtausscheidung von Oxazepam im Versuch T/A.
Die Werte zur Gesamtausscheidung von Nordiazepam und Oxazepam finden sich in Tabelle 19 im Anhang.

3.3. Psychomotorische Leistungsmessungen

3.3.1. Aiming

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Aiming einhändig						
rechts:	Fehler (F)	1 - 2	-	-	-	000
		2 - 3	-	+++	-	++
	Fehler-	1 - 2	-	-	-	000
	dauer (FD)	2 - 3	-	+	-	++
	Treffer (Tr)	1 - 2	-	0	-	0
		2 - 3	-	++	-	+
	Test-	1 - 2	-	0	-	000
	dauer (TD)	2 - 3	-	+++	-	+++
links:	Fehler (F)	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	+	-	-
	Fehler-	1 - 2	-	0	-	-
	dauer (FD)	2 - 3	-	+	-	+
	Treffer (Tr)	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	+	-	-
	Test-	1 - 2	+	000	-	000
	dauer (TD)	2 - 3	-	++	+	++

Tab. 3: Signifikante Leistungsänderungen im einhändigen Aiming (n = 14). Symbolerklärung siehe Tab. 13.
Alle Meßwerte sind in Tabelle 20 im Anhang dargestellt.

Im einhändigen Aiming zeigte die Datenauswertung im Versuch P/O keine aufregenden Leistungsänderungen über alle drei Zeitpunkte, wenngleich auch die verkürzte Testdauer links im 1. Retest statistisch signifikant ist.
Im Versuch P/A nimmt jedoch rechts wie links die Leistung im 1. Retest durchweg ab: die verlängerte Fehlerdauer links, die verringerten Treffer rechts sowie die Steigerung der Testdauer beidseitig sind signifikant. Die Regeneration am nächsten Morgen ist total: alle Meßwerte sind signifikant verbessert.

Die Leistungsänderung im Versuch T/O sind im 1. und 2. Retest geringfügig und uneinheitlich; die nur wenig verlängerte Testdauer links im 2. Retest erlaubt trotz ihrer Signifikanz keine schlüssige Interpretation, da das Leistungsniveau in allen drei Durchgängen nahezu gleich ist.
Mit teilweise hoher Signifikanz fällt im Versuch T/A die Leistung im 1. Retest ab, und zwar an der rechten Hand wesentlich deutlicher wie links, wo die Einschränkung der Treffsicherheit etc. auch registrierbar, aber nicht gleichmäßig einheitlich im ganzen Kollektiv ist. Die ausnahmslose Erholung im 2. Retest ist auch bei diesem Versuch größtenteils signifikant.

Im horizontalen Test des 2. Durchgangs machen alle Parameter im einhändigen Aiming nochmals deutlich, daß sich die Leistungseinbuße im T/A-Versuch nicht nur durch die meisten, sondern auch mit den gesichertsten Signifikanzen von den übrigen drei Versuchsarten abhebt. Dazuhin bleibt noch anzumerken, daß unter Alkohol und Tranxilium^{R} die Unsicherheit und Verlangsamung der Handführung links und rechts etwa gleich stark in Erscheinung tritt.
Auch im 3. Durchgang sind noch einige wenige Parameter gerade im Versuch T/A signifikant verschlechtert, insgesamt gesehen ist jedoch das Ausgangsniveau vom Leertest vorherrschend mit wiederum gleichen Ergebnissen der einzelnen Testarten.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Aiming einhändig					
rechts:	F	P/O - T/A	-	00	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	00	-
	FD	P/O - T/A	-	00	-
		T/O - T/A	-	00	-
	Tr	P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	0	-
	TD	P/O - P/A	-	0	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	-	00
		P/A - T/A	-	0	00
		T/O - T/A	-	000	-
links:	F	P/O - P/A	-	0	-
		P/A - T/O	-	++	-
		P/A - T/A	-	-	+
		T/O - T/A	-	0	-
	FD	P/O - P/A	-	0	-
		P/A - T/O	-	+++	-
		T/O - T/A	-	00	-
	TD	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/O	-	++	-
		P/O - T/A	+	000	-
		P/A - T/A	-	-	0
		T/O - T/A	-	0	-

Tab. 3a: Signifikante Differenzen im einhändigen Aiming beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant: n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Aiming beidhändig						
rechts:	F	1 - 2	-	-	-	0
		2 - 3	-	-	-	-
	Tr	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	++
links:	F	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	+
	Tr	1 - 2	-	-	-	0
		2 - 3	-	+	-	0
Testdauer	TD	1 - 2	-	000	-	000
		2 - 3	-	+++	-	+++

Tab. 4: Signifikante Leistungsänderungen im beidhändigen Aiming (n = 14). Symbolerklärung s. Tabelle 13 und Tabelle 3.

Im beidhändigen Aiming sind in den Versuchen ohne Alkohol (P/O und T/O) nur minimale Veränderungen, die im statistischen Test nicht signifikant sind (Meßwerte in Tabelle 21 im Anhang).

In dem Versuch P/A ist im 1. Retest neben den geringeren Treffern vor allem die verlängerte Testdauer signifikant. Der 2. Retest bringt allgemein eine Verbesserung. Die vermehrten Treffer links und die wieder verkürzte Testdauer sind ebenfalls signifikant.
Im Versuch T/A schließlich sind auch hier die meisten Leistungsänderungen festzustellen. Die teilweise signifikanten Einbußen im 1. Retest werden am nächsten Morgen wieder gänzlich wettgemacht, wobei insbesondere die signifikant hohe Trefferausbeute auffällt.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Aiming beidhändig					
rechts:	F	P/O - P/A	-	0	-
		P/O - T/A	-	000	-
	Tr	P/O - T/A	-	00	-
		T/O - T/A	-	0	-
links:	F	- -	-	-	-
	Tr	P/O - P/A	-	0	-
		P/A - T/O	-	+	-
Testdauer:	TD	P/O - P/A	-	0	-
		P/O - T/A	-	00	-
		T/O - T/A	-	0	-

Tab. 4a: Signifikante Differenzen im beidhändigen Aiming beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Sowohl im ersten wie auch im dritten Durchgang unterscheiden sich die Ergebnisse der einzelnen Versuchsarten praktisch nicht. Die Differenzen im zweiten Durchgang lassen die Aussage zu, daß im Quervergleich der Hauptversuche die Leistungen im Versuch P/A teilweise, im Versuch T/A jedoch häufig und hochsignifikant beeinträchtigt sind. Die Leistungseinbußen sind dabei an der rechten Hand in der Tendenz eindeutiger als links, was wohl mit der grundsätzlich größeren Übung der vorwiegend rechten Führungshand (= geringere Streubreite der Einzelwerte) erklärbar ist.

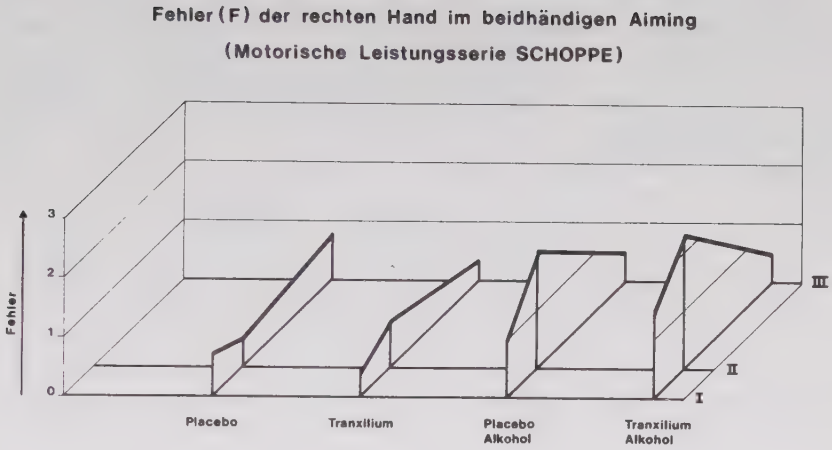

Abb. 6: Anzahl der Fehler im beidhändigen AIMING (rechte Hand) in den drei Testdurchgängen I - III der verschiedenen Versuchsarten (n = 14).

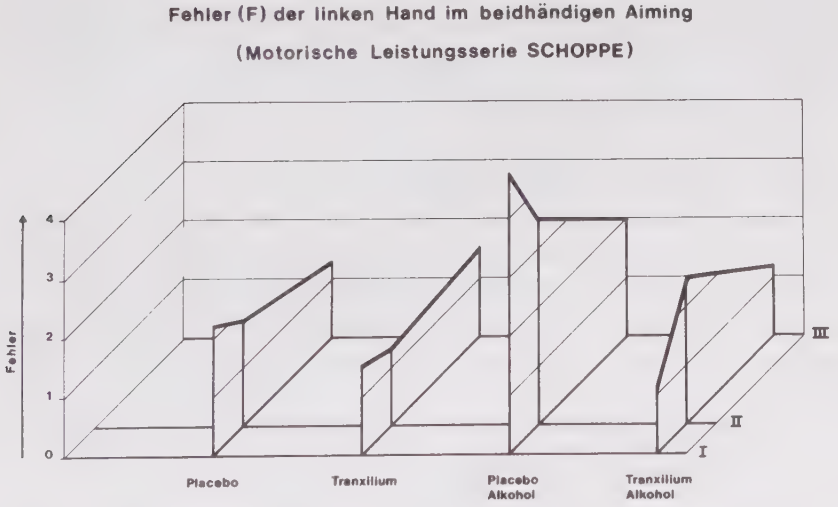

Abb. 7: Anzahl der Fehler im beidhändigen AIMING (linke Hand) in den drei Testdurchgängen I - III der verschiedenen Versuchsarten (n = 14).

3.3.2. Liniennachfahren

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Liniennachfahren unter Zeitdruck rechts:	F	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	-
	FD	1 - 2	-	-	-	000
		2 - 3	-	+	-	+
	TD	1 - 2	-	-	-	0
		2 - 3	-	-	-	+
links:	F	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	-
	FD	1 - 2	+	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	+
	TD	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	+	-

Tab. 5: Signifikante Leistungsänderungen beim Liniennachfahren unter Zeitdruck (n = 14). Symbolerklärung siehe Tabelle 3 und Tabelle 13.

Die Meßwerte beider Testdurchgänge finden sich in den Tabellen 22 und 23 im Anhang.

Beim Liniennachfahren wurde - versuchsbedingt - jede Hand nur einzeln getestet. Im Durchgang unter Zeitdruck zeigten sich im Versuch P/O uneinheitliche Veränderungen im 1. Retest, jedoch eine allgemein geringfügige, aber gleichartige Verbesserung im 2. Retest. In beiden Retests ist jeweils die Fehlerdauer links im Vergleich mit dem Leertest signifikant verkürzt (Differenz 1 - 3 ist in Tabelle 5 nicht dargestellt gemäß der Einschränkung auf S. 25).

Der Versuch P/A weist zwar im 1. Retest Leistungseinbußen (verlängerte Fehlerdauer rechts und links) wie auch Leistungsverbesserungen auf (jeweils rechts und links Fehler verringert und Testdauer verkürzt), aber keine der Leistungsänderung ist im statistischen Test signifikant. Auch die Meßwerte im 2. Retest sind ohne einheitliche Tendenz teils verschlechtert, teils - bei der Fehlerdauer der rechten Hand - signifikant verbessert.
Von den etwas geringeren Fehlern rechts abgesehen, fällt die im übrigen einheitliche Verschlechterung des 1. Retests im Versuch T/O auf. Obgleich nicht signifikant verändert, dürfte dies doch ein Ausdruck der verlangsamten Reaktion und Motorik unter Tranxilium^{R} sein. Unter den wenig veränderten Meßwerten im 2. Retest fällt nur die signifikant verkürzte Testdauer links auf als ein Hinweis für eine sanfte Restitution.
Im vierten Versuch T/A ist die Tendenz der Leistungsänderung im 1. Retest ebenfalls nicht einheitlich: die Fehler rechts wie links sind verringert, ebenso die Testdauer links; signifikant verschlechtert sind Testdauer und Fehlerdauer rechts. Am nächsten Morgen sind die Fehlerdauer rechts und links sowie die Testdauer der rechten Hand signifikant verbessert; die Anzahl der Fehler und die Testdauer der linken Hand nehmen in geringem Maße zu.

Testverfahren Parameter	Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Liniennachfahren unter Zeitdruck links: FD	P/O - T/O	-	0	-
	P/O - T/A	-	00	-

Tab. 5a: Signifikante Differenzen beim Liniennachfahren unter Zeitdruck im Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).

Beim Liniennachfahren unter Zeitdruck ist die Ausbeute im Quervergleich der vier Testarten gering: Nur die Fehlerdauer links ist im Versuch T/O bzw. T/A gegenüber dem Versuch P/O signifikant verlängert. Damit ist zwar bei beiden Differenzpaaren ein Tranxiliumversuch mit beteiligt; da aber von 6 Parametern (siehe Tabelle 5) nur einer größere Differenzen aufweist, muß wohl in der Interpretation Zurückhaltung bewahrt werden.

Testverfahren Parameter		Differenzen der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Liniennachfahren ohne Zeitdruck rechts:	F	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	-
	FD	1 - 2	-	00	-	00
		2 - 3	-	+++	-	++
	TD	1 - 2	-	-	0	00
		2 - 3	-	-	-	+
links:	F	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	+
	FD	1 - 2	-	00	-	000
		2 - 3	-	++	-	+++
	TD	1 - 2	+	-	-	-
		2 - 3	-	-	+	-

Tab. 6: Signifikante Leistungsänderungen beim Liniennachfahren ohne Zeitdruck (n = 14). Symbolerklärungen siehe Tabelle 3 und Tabelle 13.

Ein weiterer Test beim Liniennachfahren wurde ohne Zeitdruck durchgeführt; die Versuchspersonen konnten individuell langsam und sorgfältig vorgehen. Dabei stellte sich ebenfalls bereits im Versuch P/O eine signifikante Leistungsänderung heraus: im 1. Retest war die Testdauer links statistisch signifikant verkürzt im Vergleich zum Leertestwert. Neben weiteren geringen Veränderungen der Meßwerte im 1. Retest fallen insbesondere die Leistungsverbesserungen bei nahezu allen Parametern im 2. Retest auf.

Der Versuch P/A zeigte eine starke Einschränkung der Kontroll- und Korrekturfähigkeit vor allem beim Wandkontakt mit dem Griffel: die Dauer dieses Fehlers war rechts wie links im 1. Retest signifikant verlängert, im 2. Retest hingegen bei beiden Händen gleichfalls signifikant wieder ver-

kürzt auf den abendlichen Ausgangswert. Die im übrigen diffusen Leistungsänderungen im 1. Retest machen dann jedoch im 2. Retest - mit Ausnahme der vermehrten Fehler links - einer allgemeinen Leistungsverbesserung Platz.

Die Leistungsänderungen im T/O-Versuch sind überraschend einheitlich: außer der konstanten Fehlerdauer rechts sind im 1. Retest alle weiteren Meßgrößen verschlechtert, die Testdauer rechts sogar statistisch signifikant. Die Restitution im 2. Retest zeigt dasselbe einheitliche Bild: die Fehlerdauer rechts ist konstant zum Vorabend, die anderen Werte sind durchweg verbessert, die Verkürzung der Testdauer links ist signifikant.

Bei der Versuchsart T/A schließlich sind die Leistungsänderungen am eindeutigsten. Die ausnahmslose Leistungseinbuße im 1. Retest wird signifikant in der gesteigerten Fehlerdauer rechts und links und der ebenfalls stark verlängerten Testdauer rechts. Die Restitution im 2. Retest ist überdeutlich: außer der noch gleichen, verlängerten Testdauer links vom 1. Retest sind alle weiteren Meßwerte wieder auf das Leertestniveau verbessert; mit statistischer Signifikanz sind die Fehlerzahl links verringert und die Fehlerdauer rechts und links verkürzt. Die Addition der Leistungsänderungen in den Versuchen P/A und T/O ergibt fast deckungsgleich die Leistungseinbußen bzw. die Restitution im Versuch T/A. Die Gesamtübersicht in dieser Versuchsart legt eine additive Wirkung von Alkohol und Tranxilium^{R} nahe.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Liniennachfahren ohne Zeitdruck:					
rechts:	FD	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/A	-	00	-
		P/A - T/O	-	++	-
		T/O - T/A	-	0	-
	TD	P/A - T/A	-	0	-
links:	FD	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	00	-

Tab. 6a: Signifikante Differenzen beim Liniennachfahren ohne Zeitdruck im Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14). Symbole siehe Tabelle 13.

Auch bei diesem Testverfahren zeigen sich signifikante Differenzen zwischen den vier Hauptversuchen nur im zweiten Durchgang. Obwohl die einzelnen Parameter im T/A-Versuch die jeweils größte Abweichung vom Versuch P/O aufweisen (siehe Tab. 23), so kommt dies dennoch in der Signifikanzprüfung nicht in gleichem Maße zur Geltung, von der Testdauer (TD) rechts einmal abgesehen. Im Quervergleich sind also im P/A- und T/A-Versuch etwa gleich starke Einschränkungen der feinmotorischen Handführung festzustellen.

3.3.3. Steadiness

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Steadiness einhändig rechts:	F	1 - 2	-	-	-	00
		2 - 3	-	++	-	+
	FD	1 - 2	-	-	-	00
		2 - 3	-	+	-	+
links:	F	1 - 2	+	-	-	00
		2 - 3	-	++	-	+++
	FD	1 - 2	-	-	-	00
		2 - 3	-	++	-	++

Tab. 7: Signifikante Leistungsänderungen im einhändigen Steadiness (n = 14). Symbolerklärungen siehe Tabelle 3 und Tabelle 13.

Die Meßwerte des einhändigen Steadiness sind in Tabelle 24 im Anhang dargestellt.

Im Versuch P/O ist im 1. Retest insgesamt eine geringfügige Leistungsverbesserung festzustellen; die geringere Fehlerzahl links ist statistisch signifikant. Etwas überraschend ist die geringe, aber doch einheitliche Verschlechterung der Meßwerte im Sinne einer Zunahme des Hand - Arm - Tremors.

Die eingeschränkte Reaktion und Kontrolle der Hand - Arm - Stetigkeit zeigten im 1. Retest des P/A-Versuchs eine einheitliche Steigerung der Fehler und Verlängerung der Wandkontakte rechts wie links. Jedoch erst die völlige Erholung im 2. Retest wird im statistischen Test bei allen Ergebnissen signifikant.

Die Leistungsänderung im Versuch T/O ist im 1. und 2. Retest uneinheitlich; eine allgemeine Tendenz zum Positiven oder Negativen ist nicht auszumachen, zumal die Medianwerte des 1. und 2. Retests allesamt etwa auf dem Niveau der Leertestwerte liegen.

Die Kombination von Alkohol und Tranxilium^{R} im Versuch T/A zeigt den Kontrollverlust über die ruhige Hand am deutlichsten: im Vollwirkbereich des 1. Retest nehmen die Fehler beidseits teilweise um das 3-fache, die Fehlerdauer sogar bis um das 5-fache zu, wobei alle Veränderungen statistisch signifikant sind. Im 2. Retest werden die Ausgangswerte des Vorabends praktisch völlig zurückerlangt. Diese Verbesserung ist gleichfalls bei allen Meßwerten signifikant.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Steadiness beidhändig					
rechts:	F	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	0	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	0	-
	FD	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	0	-
links:	F	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	00	-
	FD	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/A	-	000	-
		T/O - T/A	-	00	-

Tab. 7a: Signifikante Differenzen beim Steadiness (einhändig) im Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Die statistische Prüfung ergab beim horizontalen Vergleich im Leertest wie auch im 2. Retest keinen Anhalt für entscheidende Unterschiede zwischen den vier Hauptversuchen (Ausnahme: Vergleich P/O - T/A, Fehler rechts).

Im zweiten Testdurchgang ergibt sich dann folgendes Bild: Die Kombination Tranxilium^{R} und Alkohol (T/A) setzt sich im Vergleich zu Alkohol allein (P/A) mit höherem Signifikanzniveau vom Placeboversuch (P/O) ab. Die Differenzen des T/O-Versuchs zum P/A- bzw. T/A-Versuch sind an der rechten Hand auf dem gleichen Niveau, links jedoch zum T/A-Versuch beidesmal statistisch höher gesichert.
In diesem Test zeigt sich also Tranxilium^{R} zusammen mit Alkohol (T/A) den einzeln verabreichten Substanzen gegenüber als deutlich wirkungsvoller.

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
Steadiness beidhändig						
rechts:	F	1 - 2	-	000	-	0
		2 - 3	-	++	-	-
	FD	1 - 2	-	000	-	00
		2 - 3	-	++	-	+
links:	F	1 - 2	-	0	-	00
		2 - 3	-	++	-	+
	FD	1 - 2	-	0	-	00
		2 - 3	0	+	-	+

Tab. 8: Signifikante Leistungsänderungen im beidhändigen Steadiness (n = 14).
Symbolerklärungen siehe Tabelle 3 und Tabelle 13.

Im beidhändigen Steadiness sind die Meßwerte (Tabelle 25 im Anhang) schon in allen vier Leertests etwa doppelt so hoch wie im obigen einhändigen Test. Die Ursache dafür ist die eingeschränkte Kontrolle, die ja nur alternierend über die beiden Griffel ausgeübt werden kann. Berührt der Proband die Lochwand, so nimmt er zusätzlich das Rattern des Zählwerks akustisch wahr. Das Bemühen um eine Korrektur dieses "Berührungsfehlers" setzt dann immer die Entscheidung voraus, ob der Kontakt nun mit dem linken, rechten oder mit beiden Griffeln gleichzeitig geschlossen wurde. Somit gewinnt hier die Reaktionsgeschwindigkeit als Faktor zusätzliche Bedeutung.

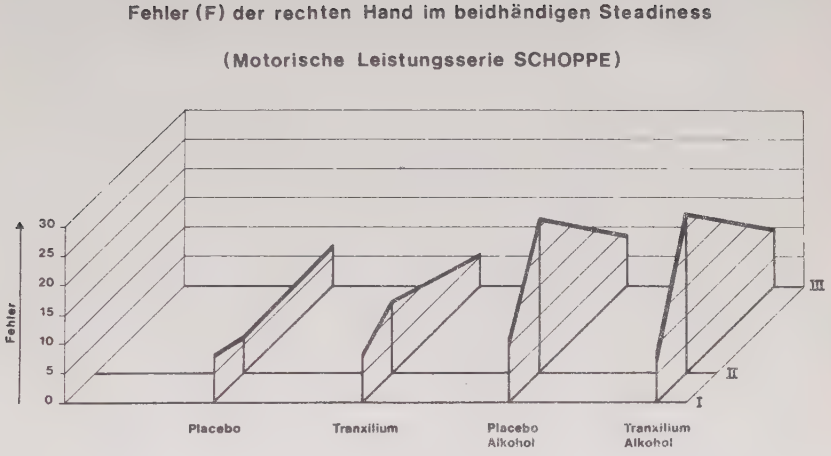

Abb. 8: Fehlerreaktionen der rechten Hand im beidhändigen STEADINESS in den Testdurchgängen I - III der vier verschiedenen Versuche (n = 14).

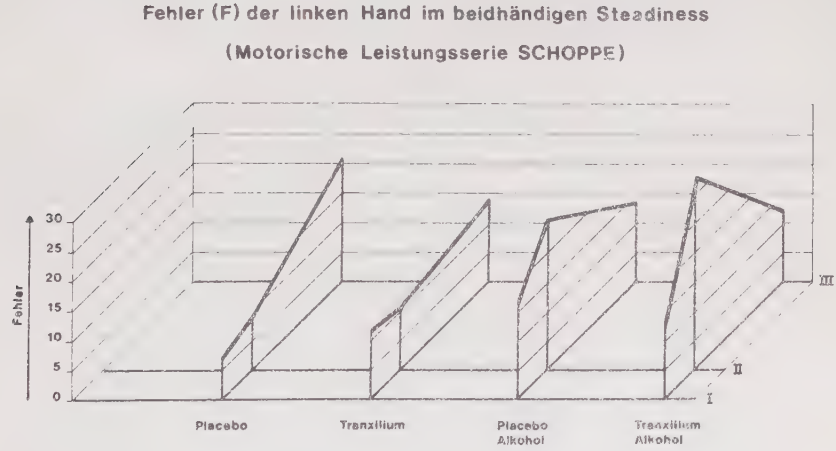

Abb. 9: Fehlerreaktionen der linken Hand im beidhändigen STEADINESS in den Testdurchgängen I - III der vier verschiedenen Versuche (n = 14).

In der Versuchsart P/O treten ähnliche Veränderungen wie im vorausgegangen einhändigen Test auf: durch den am Morgen etwas stärkeren Tremor ist links statistisch signifikant die Fehlerzahl vermehrt und die Fehlerdauer verlängert.

Alle Leistungsänderungen im Versuch P/A sind signifikant - sowohl die durchgehende Leistungseinbuße im 1. Retest wie auch die vollständige Erholung im 2. Retest.

Im Versuch T/O sind zu den drei Zeitpunkten die Abweichungen der Meßwerte untereinander geringfügig, uneinheitlich und in der Datenauswertung nicht signifikant. Ganz anders wiederum im Versuch T/A. Auch hier im 1. Retest ein unübersehbarer Kontrollverlust über die Hand-Arm-Stetigkeit mit signifikanten Einbußen bei allen Parametern. Auffällig ist hierbei jedoch das Meßwertniveau, das etwa vergleichbar ist mit den Werten des Versuchs P/A zum selben Zeitpunkt (ganz im Gegensatz zum einhändigen Test, wo im Versuch T/A beim 1. Retest der deutlich höchste Tremor registriert wurde!). Im 2. Retest wird die anfängliche Sicherheit praktisch wieder erreicht, die Verbesserung ist, bis auf die Fehleranzahl links, statistisch signifikant.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
Steadiness beidhändig					
rechts:	F	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	-	00	-
		P/A - T/O	-	++	-
		T/O - T/A	-	0	-
	FD	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	-	00	-
		P/A - T/O	-	+++	-
		T/O - T/A	-	0	-
links:	F	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	000	-
	FD	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	+	-
		T/O - T/A	-	00	-

Tab. 8a: Signifikante Differenzen beim Steadiness (beidhändig) im Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Im beidhändigen Steadiness treten ebenfalls nur im zweiten Durchgang statistisch signifikante Differenzen auf. Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter ergeben sich, ähnlich dem vorhergehenden Längsschnittvergleich, an der rechten Hand die höchsten Signifikanzangaben für den P/A-Versuch im Vergleich mit den anderen Versuchsarten.
Beim gleichzeitigen Test der linken Hand erscheinen die Substanzkombinationen P/A und T/A gleich wirkungsvoll gegenüber dem Versuch P/O. Eine relative Überlegenheit der Kombination T/A läßt sich allerdings indirekt über die Testpaare P/A - T/O und T/O - T/A ableiten, da letztere Differenz jeweils statistisch höher abgesichert ist.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß sich die Leistungen unter Tranxilium^{R} vom Placeboversuch nicht signifikant unterscheiden, und daß bei den P/A- und T/A-Versuchen keine Kombination eindeutig dominiert.

3.4. Sensomotorische Leistungsmessungen

3.4.1. Leistungsprüfgerät

Die Leistungsänderungen im Versuch P/O ergeben im statistischen Test keine Signifikanzen. Dennoch fällt im 1. Retest der Leistungsabfall in der 4. - 6. min auf, für den eine nachlassende Konzentration am späten Abend verantwortlich sein dürfte.

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
LPG/ I. Serie	GZ	1 - 2	-	000	-	000
		2 - 3	-	++	-	+++
	RR	1 - 2	-	000	-	000
		2 - 3	-	+++	-	+++
LPG/ II. Serie	GZ	1 - 2	-	000	-	000
		2 - 3	-	+++	-	+++
	RR	1 - 2	-	000	000	000
		2 - 3	-	+++	-	+++

Tab. 9: Signifikante Leistungsänderungen am Leistungsprüfgerät (n = 14).
Symbolerklärungen siehe Tabelle 13. (GZ = Gesamtzahl; RR = Richtige Reaktionen).

Die genauen Meßergebnisse sind in Tabelle 26 im Anhang dargestellt.

Die Auswertung des Versuchs P/A zeigt sowohl im 1. wie auch 2. Retest durchweg hochsignifikante Veränderungen auf. Im 1. Retest ist die Anzahl der gesamten und richtigen Lösungen um ca. 10 % verringert, allerdings bleibt die Leistungsfähigkeit während beider Serien erhalten. Die Regeneration im 2. Retest ist praktisch vollständig - die Ausgangsleistung vom Vorabend wird wieder erreicht.
Allgemein ist die Leistungsfähigkeit im 1. Retest des Versuches T/O bei allen Meßwerten etwas verringert, die Anzahl der richtigen Lösungen in der 2. Serie sogar signifikant. Im 2. Retest werden nur in der 1. Serie die Werte des Leertests erreicht; in der 4. - 6. min fällt die Leistung um ca. 10 Operationen erheblich ab.

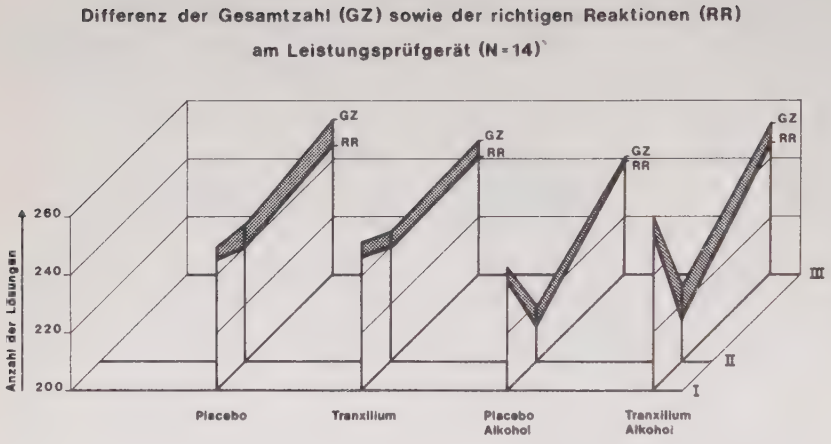

Abb. 10: Anzahl der gesamten und richtigen Reaktionen am Leitungsprüfgerät (Testdauer: 6 min) in den Testdurchgängen I - III (n = 14).
Grauzone: Anteil der falschen Lösungen (s.a.Abb.11)

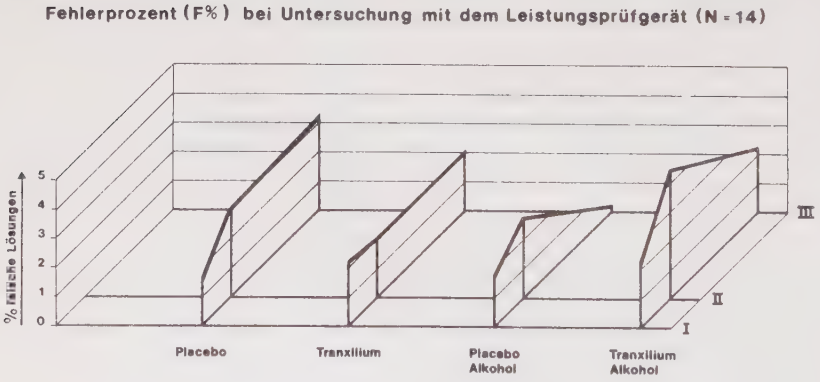

Abb. 11: Prozentualer Anteil der falschen Lösungen zu den Testdurchgängen I - III am Leistungsprüfgerät (n = 14).

Die Beeinträchtigung von Konzentration und Vigilanz durch die Kombination Alkohol-Tranxilium^{R} wird im Versuch T/A gut verdeutlicht. Die signifikante Abnahme der gesamten und richtigen Lösungen im 1. Retest/1. Serie um ca. 10 % ist noch etwa im Bereich der Verluste im Versuch P/A.
In der 2. Serie sinkt allerdings die Leistung dann rapide um ca. 20 % ab auf das insgesamt niedrigste Niveau aller Durchgänge. Die Fähigkeit zum Kopfrechnen ist zwar im 2. Retest wieder signifikant verbessert und über die ganzen 6 min konstant. Dennoch bleibt zu erwähnen, daß hier - wie sonst bei keiner anderen Versuchsart - die Leistung am Morgen um ca. 5 Operationen unter dem Ausgangswert vom Vortag bleibt.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
LPG/ I. Serie	GZ	P/O - T/A	-	00	-
		T/O - T/A	-	0	-
	RR	P/O - T/A	-	000	-
		T/O - T/A	-	00	-
LPG/ II. Serie	GZ	P/O - T/A	-	0	-
	RR	P/O - T/A	-	00	-

Tab. 9a: Signifikante Differenzen am Leistungsprüfgerät beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Die Leistungsunterschiede zwischen den Hauptversuchen im ersten sowie im dritten Durchgang (siehe auch Abb. 10) sind statistisch unbedeutend.
Im zweiten Testdurchgang wird die schon vorangehend festgestellte stärkste Leistungseinbuße unter T/A nochmals unterstrichen. Bei allen Variablen ist allein die Leistung im Versuch T/A gegenüber dem P/O- und dem T/O-Versuch signifikant verschlechtert. Insbesondere im Vergleich zum Placeboversuch (P/O) mit seinem höchsten Leistungsniveau übertrifft die Negativwirkung der Kombination Tranxilium^{R}-Alkohol die Wirkung

von Alkohol allein (P/A) bei weitem.

3.4.2. Wiener Reaktionsgerät

Testverfahren Parameter	Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
R-Gerät:					
optisch:	1 - 2	-	000	00	000
	2 - 3	-	+++	+	+++
akustisch:	1 - 2	-	000	-	000
	2 - 3	-	+++	-	+++

Tab. 10: Signifikante Änderungen der optischen und akustischen Reaktionszeit (n = 14). Symbolerklärungen siehe Tabelle 13.

Die genauen Meßergebnisse sind in Tabelle 27 im Anhang aufgeführt.

Die Auswertung der Reaktionsmeßwerte auf optische und akustische Signale ergab im Versuch P/O praktisch identische Werte zu allen drei Zeitpunkten. Im Versuch P/A hingegen ist im 1. Retest die Reaktionszeit auf beide Signalarten um ca. 3-4 Hundertstel Sek. verlängert (statistisch signifikant); im 2. Retest werden - ebenfalls signifikant - die Ausgangswerte wieder erreicht.

Unter Tranxilium^{R} im Versuch T/O ist die Reaktionszeit beim Lichtsignal zwar geringfügig (ca. 1/100 sec), jedoch beim gesamten Kollektiv gleichartig und damit auch statistisch signifikant verlängert. Die signifikante Verbesserung im 2. Retest bewegt sich dann in derselben Größenordnung. Die Meßwerte beim akustischen Test sind nahezu gleichbleibend.

Die Leistungseinbußen sind im 1. Retest des Versuchs T/A mit ca. 4 - 6 Hundertstel Sekunden Verzögerung am deutlichsten,und zwar im optischen und akustischen Versuch statistisch signifikant. Die Reaktionszeiten im 2. Retest sind signifikant verbessert, wenn auch im optischen Test der Ausgangswert nicht wieder ganz erreicht wird.
Die Meßergebnisse machen unter anderem deutlich, daß ganz offensichtlich die Abfolge » externer Reiz - Wahrnehmung - zentrale Verarbeitung - Reaktion« bei einem optischen Signal weit störanfälliger ist. Das visuelle Fixieren eines festen Bezugspunktes (Blinklampe) scheint, selbst unter den laborähnlichen Bedingungen mit relativ geringer Ablenkung, ein großes Maß an Konzentration zu fordern. Diese Aufmerksamkeit wird den Meßwerten nach bereits durch das Tranxilium^{R} nachhaltig gestört - ganz im Gegensatz zur akustischen Reizverarbeitung, bei welcher das Drücken der Antworttaste auf den schrillen Pfeifton hin scheinbar wie reflexartig erfolgt.

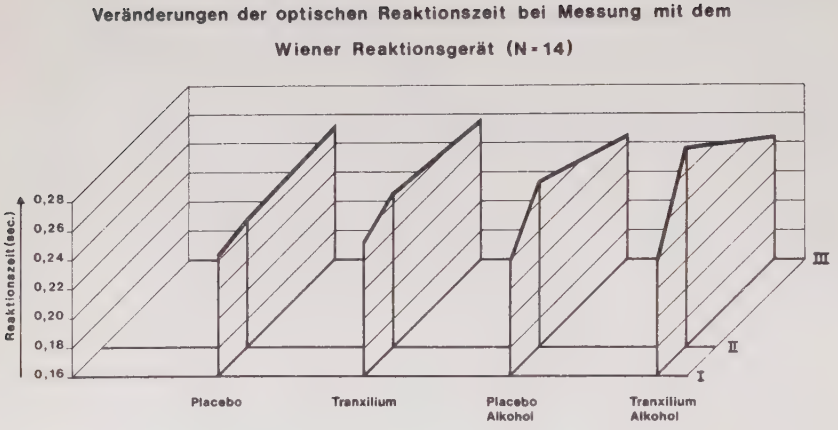

Abb. 12: Veränderungen der optischen Reaktionszeit in den Testdurchgängen I - III beim Versuch am Wiener Reaktionsgerät (n = 14).

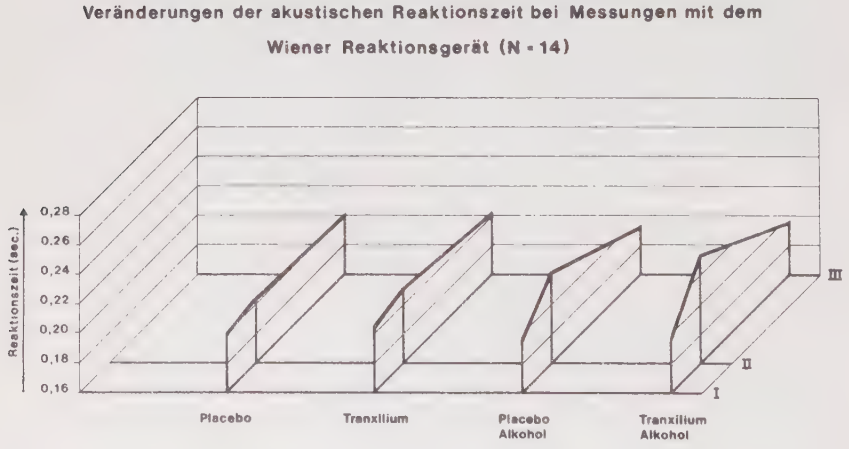

Abb. 13: Veränderungen der akustischen Reaktionszeit in den Testdurchgängen I - III beim Versuch am Wiener Reaktionsgerät (n = 14).

Testverfahren Parameter	Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
R-Gerät:				
optisch:	P/O - P/A	-	000	-
	P/O - T/O	-	00	-
	P/O - T/A	-	000	-
	P/A - T/O	00	-	0
	P/A - T/A	-	000	-
	T/O - T/A	++	00	+
akustisch:	P/O - P/A	-	0	-
	P/O - T/A	-	00	-
	P/A - T/O	-	+	00
	T/O - T/A	-	00	-

Tab. 10a: Signifikante Differenzen der Reaktionszeiten beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Bei den optischen Reaktionsmessungen fallen sowohl im Leertest wie auch im 2. Retest die signifikanten Differenzen des T/O-Versuchs zu den P/A- und T/A-Versuchen auf. Ein Blick auf die Meßergebnisse (Tab. 27) zeigt allerdings, daß es sich dabei trotz Signifikanz um eine nur geringe Reaktionsverlangsamung (ca. 1/100 sec) im T/O-Versuch handelt. Als Begründung für diese Meßwertunterschiede gerade auch im Leertest dürfte wohl der geringe Umfang unserer Stichprobe (n = 14) in Frage kommen (siehe auch S. 71 f).
Die fast durchgehend signifikanten Differenzen im 2. Durchgang lassen sich nur zusammen mit den Meßwerten der Tab. 27 interpretieren, wobei gleichzeitig die Grenzen einer reinen Signifikanzinterpretation evident werden. Gegenüber dem Placeboversuch sind in den drei anderen Versuchen die Reaktionszeiten signifikant verlangsamt. Die Verlängerung der optischen Reaktionszeiten im T/A-Versuch hebt sich vom Alkohol- wie auch Tranxilium^{R}-Versuch zusätzlich nochmals ab durch signifikante Differenzen, sodaß ein additiver Effekt bei gleichzeitiger Gabe beider Substanzen naheliegt. Für die

akustischen Messungen gilt prinzipiell das gleiche; allerdings wird hier die Wirkungsverstärkung im T/A-Versuch nur am Signifikanzniveau deutlich ($p \leq 0{,}01$ und $p \leq 0{,}05$).

3.4.3. Wiener Determinationsgerät

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
D-Gerät/D:	RR	1 - 2	-	000	0	000
		2 - 3	-	+++	-	+++
	VR	1 - 2	-	000	0	000
		2 - 3	-	++	-	+++
	FR	1 - 2	-	00	-	00
		2 - 3	-	++	-	++

Tab. 11: Signifikante Leistungsänderungen im Programm D am Wiener Determinationsgerät (n = 14). Symbolerklärungen siehe Tabelle 13. (RR = Richtige Reaktionen; VR = Verspätete Reaktionen; FR = Falsche Reaktionen).

Die genauen Meßergebnisse sind in Tabelle 28 im Anhang dargestellt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse am D-Gerät ergab im Programm D für den Versuch P/O erwartungsgemäß keine signifikanten Leistungsänderungen. Die darüber hinaus ablesbaren Veränderungen sind uneinheitlich und geringfügig.
Im Versuch P/A tritt im 1. Retest bei allen drei Meßgrößen, nämlich richtige, verspätete und falsche Lösungen, eine signifikante Leistungseinbuße auf. Die Erholung im 2. Retest ist vollständig und gleichfalls bei allen drei Parametern signifikant.
Die Verschlechterung im 1. Retest beim Versuch T/O ist nicht besonders gravierend, aber dennoch mit einheitlicher Tendenz, wobei die richtigen Lösungen signifikant verringert und die verspäteten signifikant vermehrt sind. Die Ergebnis-

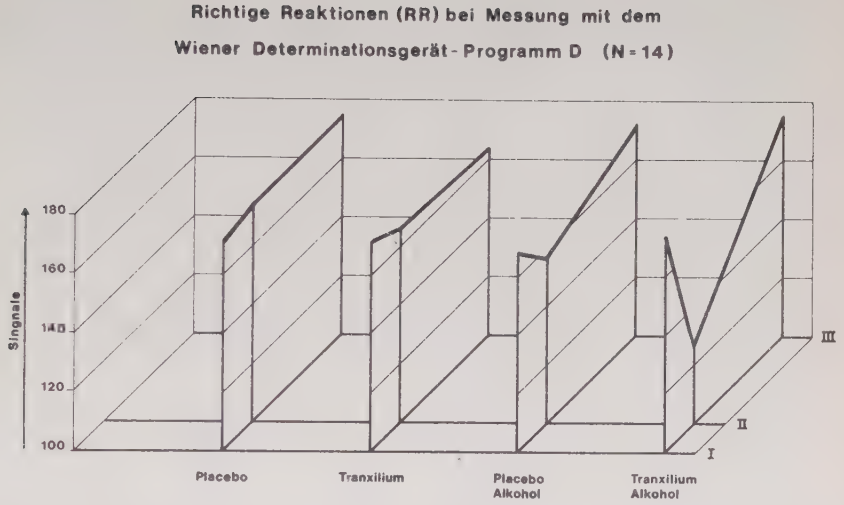

Abb. 14: Anzahl der richtigen Reaktionen in den Testdurchgängen I - III beim Test am Wiener Determinationsgerät/Programm D (n = 14).

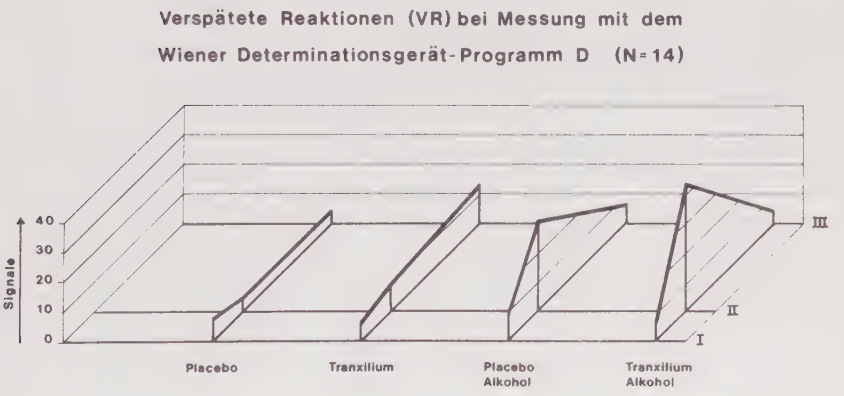

Abb. 15: Anzahl der verspäteten Reaktionen in den Testdurchgängen I - III beim Test am Wiener Determinationsgerät/Programm D (n = 14).

se des 2. Retests sind besonders bemerkenswert: im Gegensatz zu allen anderen Versuchen tritt hier keine Restitution ein, ja, die Leistung liegt insgesamt sogar noch unter dem Niveau des 1. Retest. Aus den erweiterten Signifikanzangaben kann dazuhin festgehalten werden, daß im Vergleich zum Leertest (Differenz 1 - 3) die richtigen Lösungen signifikant verringert und die falschen signifikant erhöht sind. Die Ergebnisse zeigen mit einer Einschränkung der Reaktion auf stur mechanisch ablaufende Signalfolge eine möglicherweise verminderte Vigilanz und mangelnde geistige Flexibilität am Morgen nach abendlicher Tranxilium^{R}-Einnahme an - das Bild eines echten Leistungskaters (siehe Abbildung 14 und 15).

Weitaus am besten sichtbar wird die Leistungsverminderung im Versuch T/A: sämtliche drei Parameter sind im 1. Retest signifikant verschlechtert. Mit Blick auf die anderen Ergebnisse beim Programm D ist eigentlich unerwartet, daß die Restitution gerade im T/A-Versuch so vollständig und durchweg hochsignifikant ausfällt.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
D-Gerät/D:	RR	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/O	-	0	0
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	++	0
		T/O - T/A	-	000	-
	VR	P/O - P/A	-	000	-
		P/O - T/O	-	00	0
		P/O - T/A	-	000	-
		P/A - T/O	-	++	0
		T/O - T/A	-	000	-
	FR	P/O - P/A	-	00	-
		P/O - T/A	-	00	-
		P/A - T/O	-	+++	-
		T/O - T/A	-	00	-

Tab. 11a: Signifikante Differenzen am Wiener Determinationsgerät (Programm D) beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14). Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Die drei Parameter im Programm D untermauern aufgrund ihrer statistischen Querschnittuntersuchung die obigen Feststellungen. Der Leertest zeigt bei allen vier Hauptversuchen einheitliche Leistungen. Die Signifikanzangaben des zweiten Durchgangs veranschaulichen auch an diesem Gerät den zunehmenden Leistungsabfall vom T/O-Versuch über den P/A- zum kombinierten T/A-Versuch; die Differenzen zum T/A-Versuch sind gegenüber dem Alkoholversuch (P/A) fast immer auf höherem Signifikanzniveau gesichert.
Auch die morgendliche Leistungseinbuße im T/O-Versuch wird hier nochmals belegt: Im 3. Durchgang weist allein der Tranxilium^{R}-Versuch eine signifikant geringere Leistung gegenüber anderen Hauptversuchen auf.

Testverfahren Parameter		Differenz der Testdurchgänge	Hauptversuche P/O	P/A	T/O	T/A
D-Gerät/R_2:	GZ	1 - 2	-	000	-	000
		2 - 3	+	+++	++	+++
	RR	1 - 2	-	000	0	000
		2 - 3	+	+++	++	+++
	FR	1 - 2	-	-	-	-
		2 - 3	-	-	-	-

Tab. 12: Signifikante Leistungsänderungen im Programm R_2 am Wiener Determinationsgerät (n = 14). Symbolerklärungen siehe Tabelle 13.

Die genauen Meßergebnisse zum Programm R_2 sind in Tabelle 29 im Anhang dargestellt.

Der Überblick im Versuch P/O zeigt sowohl im 1. wie auch im 2. Retest die gesamten sowie die richtigen Reaktionen signifikant verbessert (um jeweils ca. 2 Operationen). Wesentlich klarer sind die Veränderungen im Versuch P/A. Die Leistungseinbuße ist bei allen drei Meßwerten sichtbar und zwar signifikant bei der verringerten Anzahl gesamter und richtiger Reaktionen. Die Restitution im 2. Retest übertrifft sogar noch die Ergebnisse im Leertest; dabei sind wiederum die gesamten und richtigen Reaktionen signifikant erhöht.

Im Versuch T/O sind im 1. Retest die gesamten Reaktionen eindeutig vermindert; bei den richtigen Lösungen wird die Abnahme sogar statistisch signifikant. Die Leistungserhöhung im 2. Retest ist ebenfalls bei den gesamten und richtigen Reaktionen signifikant und über dem Niveau des Leertests. Die Anzahl der falschen Lösungen ist allerdings leicht vermehrt.

Auch bei diesem Test zeigt sich die deutlichste Abnahme der Leistungsfähigkeit im Versuch T/A. Jeweils die Zahl der gesamten wie der richtig gelösten Aufgaben sind im 1. Retest signifikant vermindert und im 2. Retest ebenfalls signifikant wieder vermehrt. Die falschen Lösungen nehmen zu beiden Zeitpunkten leicht zu.

Testverfahren Parameter		Differenz der Hauptversuche	Testdurchgang 1	2	3
D-Gerät/R_2:	GZ	P/O - P/A	-	0	-
		P/O - T/A	-	00	-
	RR	P/O - P/A	-	0	-
		P/O - T/A	-	00	-
	FR	- -	-	-	-

Tab. 12a: Signifikante Differenzen am D-Gerät (Programm R_2) beim Quervergleich der vier Testarten ($t_{1,2,3}$ = konstant; n = 14).
Symbolerklärung siehe Tabelle 13.

Ergänzend zur Tabelle 12 läßt sich hier beim horizontalen Test der Hauptversuche ein deutlicher und einheitlicher Unterschied im Signifikanzniveau erkennen. Die Differenz zum Placeboversuch (P/O) ist beim Versuch T/A im statistischen Test jeweils höher abgesichert, sodaß zusammen mit den Meßwerten beim T/A-Versuch die stärkste Leistungsminderung gesichert ist.

Wie teilweise auch bei anderen Tests (siehe LPG) ist hier ebenfalls zu beobachten, daß, trotz großer Leistungseinbussen bei einigen Parametern, die Zahl der falschen Reaktionen durchweg niedrig bleibt. Im vorliegenden Versuch am D-Gerät bewegt sich die Streubreite immerhin nur zwischen den Eckwerten von 6,5 und 11,0 falschen Reaktionen.
Etwas ungewöhnlich mag auf den ersten Blick die Divergenz der Leistungen in den vier Leertests erscheinen (siehe Tabelle 29, S. 114). Solche Leistungssprünge sind jedoch in unseren Versuchen immer dann zu beobachten, wenn die Testgeräte keine Leistungsgrenze vorgeben und somit jeder Proband diese selbst finden muß. Wie aus den Versuchsprotokollen ersichtlich ist, bewegen sich die Einzelergebnisse der gesamten Reaktionen (RR) aller Leertests im Programm R_2 immerhin zwischen 192 (VP 13, Leertest in T/O) und 380 Zählern (VP 7, Leertest in P/A) - mithin also eine Spanne, die maximal um ca. 100 % über dem kleinsten Wert liegt. Ver-

deutlicht wird bei solchen Ergebnissen das Problem des kleinen Kollektivs in experimentellen Untersuchungen, zumal wenn es leistungsgemäß so inhomogen zusammengesetzt ist. Aber gerade diese Inhomogenität war von uns erwünscht, da wir primär ja keine Spitzenleistungen, sondern die Veränderungen psycho-physischer Funktionsabläufe testen wollten.

3.5. Schlaf-Fragebogen

Die Auswertung dieses Fragebogens wurde so durchgeführt, daß in einigen wenigen Punkten die Antworten logisch ausgewertet wurden: z.B. gibt VP 13 im Versuch P/O an, durchgeschlafen zu haben, kreuzt jedoch gleichzeitig auch endogene Schlafstörungen an (wahrscheinlich bedingt durch die Reihenfolge der Fragen). Wir werteten hier dann: Durchschlafen - nein und Schlafstörungen - endogen.
Bei einer nicht eindeutigen Beantwortung (VP 14 in T/A zur Frage IV b (auf S. 18)) wurde bei zwei Antworten auf drei Alternativen die Tendenz des Probanden zum Extremen ausgewertet.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des Fehlens einer Reliabilitätsprüfung kann dieser Fragebogen bestenfalls Tendenzen aufzeigen, eine statistische Auswertung z.B. in Form einer Signifikanzberechnung ist nicht vertretbar. Mit dieser Einschränkung ergibt sich anhand der Ergebnisse (Tabelle 30) und der kasuistischen Auswertung der Protokolle (s. auch Tab. 31 und 32) folgendes:

Schlafdauer: Wir werteten die Schlafdauer nach den Einschlaf- und Aufwachzeiten aus, da die Frage I a unseres Fragebogens (s. Tab. 1 auf S. 18) ein zu grobes Raster vorgab. Die Einschlafzeit, Aufwachzeit und die Länge der Schlafphase zeigen zwischen den verschiedenen Hauptversuchen und im Vergleich zur allgemeinen Exploration mit einer maximalen Differenz von 30 min keine wesentlichen Unterschiede.

Die ablesbar verkürzte Schlafdauer an den Versuchstagen dürfte durch unsere abendlichen und morgendlichen Versuchszeiten bedingt sein. Der Versuch T/A fällt hier allerdings aus der Tendenz, da in dieser Nacht unsere Probanden durchaus üblich lange schliefen.

In der Erstbefragung stufen sich fast alle Probanden als Spättyp ein: sie gehen "eher spät zu Bett" und "stehen spät auf". An den Versuchstagen jedoch tendiert eine deutliche Mehrzahl der VPn zu der Angabe, "früh zu Bett gegangen" und insbesondere "früh aufgestanden" zu sein, wofür als Ursache sicher auch unsere Versuchszeiten in Frage kommen.

Einschlafen: alle VPn gaben an, gewöhnlich gut und schnell einzuschlafen. Diese Fähigkeit wurde im allgemeinen durch unsere Versuche nicht gestört; lediglich im P/O-Versuch war bei drei VPn die Einschlafphase verlängert (2 x unbegründet, 1 x Erkältung).

Einschlafritual: von den sechs Probanden, die nach eigenen Angaben ein Einschlafritual hatten, machten im T/A-Versuch nur zwei davon Gebrauch; in den anderen Versuchen waren es jeweils vier oder fünf Probanden.

Durchschlafen: keiner unserer Probanden gab bei der ersten Befragung Durchschlafstörungen an. Diese Situation änderte sich nicht wesentlich im P/O-Versuch, wo nur vier Probanden nachts aufwachten (2 x Durst, 1 x Erkältung), genau so wie im T/O-Versuch mit vier Angaben über Schlafstörungen. Im Versuch P/A hingegen konnten überraschenderweise 10 VPn nicht durchschlafen. Als Ursachen dafür notierten die Probanden zumeist endogene Einflüsse wie: Unruhe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Träume, Durst und Harndrang (siehe auch Tabelle 31 im Anhang).
In auffälligem Gegensatz dazu der T/A-Versuch, wo die meisten VPn ungestört durchschliefen und nur vier nachts aufwachten (Harndrang, Licht im Zimmer).

Träume: in der allgemeinen Befragung gab kein Proband an, nie zu träumen; alle VPn träumten nachts "häufig" oder zumindest "selten", wobei die Träume überwiegend angenehmer Natur sind.

In allen vier Befragungen mit spezifischem Bezug auf die zurückliegende Nacht konnte sich die Mehrzahl unserer Probanden hingegen nicht daran erinnern, geträumt zu haben. Betrachtet man aber kasuistisch einzelne VPn, so fällt als Besonderheit auf, daß im P/A-Versuch, insbesondere jedoch im T/O-Versuch gerade jene Probanden, die sich ansonsten als nur mäßige bis schlechte Träumer erwiesen, ausgesprochen häufig träumten. Somit weist der T/O-Versuch neben der allgemeinen Exploration die höchste Zahl traumdurchlebter Nächte auf (siehe dazu auch Tabelle 32 im Anhang).

Aufwachen: zur morgendlichen Anlaufzeit nach dem Aufwachen machten die Probanden uneinheitliche Angaben. Das Kollektiv verändert sich insgesamt gesehen in den vier verschiedenen Versuchen praktisch nicht.
Ein Blick auf die detaillierten Angaben lohnt sich aber auch hier. Probanden nämlich, die sich selbst als üblicherweise langsame Starter am Morgen charakterisierten, gaben gerade in den beiden Versuchen T/O und T/A an, in denen also das Tranxilium^{R} verabreicht wurde, daß sie an diesen Versuchsmorgen nur wenig benommen oder sogar "sofort klar" gewesen seien. Etwas salopp könnte formuliert werden, daß einen Morgenmuffel das Tranxilium^{R} selbst nach einem kleinen Gelage noch in Schwung bringt.
Allerdings verläuft bei vier Probanden die Inversion der morgendlichen Leistungsfähigkeit genau umgekehrt: sie gaben für die Versuche P/A, T/O und T/A ein verzögertes Einsetzen der Leistungsfähigkeit an.

Stimmung am Morgen: unsere Probanden waren normalerweise morgens mehrheitlich gut gelaunt. Die Auswertung der Erstbefragung und der Versuche P/O und T/O ergibt nur zwischen einer und vier Angaben "schlecht gelaunt".

Interessant ist auch hier der Vergleich der beiden Alkoholversuche ohne (P/A) und mit (T/A) Tranxilium^{R}. Im Versuch P/A wird immerhin sieben Mal - und damit am häufigsten! - eine schlechte Morgenlaune angegeben. Ganz offensichtlich und im Gegensatz dazu steigert im Versuch T/A das Tranxilium^{R} die individuelle vegetative Alkoholverträglichkeit wesentlich, denn hier geben am folgenden Morgen nur drei von unseren 14 VPn an, schlecht gelaunt zu sein. Die morgens Gutgelaunten sind im Versuch T/A also wiederum genauso häufig vertreten wie in den Versuchen ohne Alkohol.

3.6. Versuchsbegleitende Beobachtungen

Als wir unsere Versuchsreihe abgeschlossen hatten und uns auch bei diesen Versuchsleiter-Notizen einen Überblick verschafften, da mauserte sich besonders eine bis dato nur vereinzelte Beobachtung zu einem auffallenden Befund: im Versuch T/A registrierten wir immerhin bei 7 von 14 Probanden eine teils geringe, teils aber auch ausgeprägte und über die jeweilige Versuchsdauer hinausreichende Störung der Merkfähigkeit bzw. des Gedächtnisses. Die gleiche Beobachtung wurde außerdem auch noch bei drei Versuchen der Art P/A bemerkt. Trotzdem, der Befund erschien uns ausgesprochen bedeutsam, vor allem, weil bei den erreichten BAK-Werten und der Alkoholgewöhnung unserer Probanden solch eine Störung nicht erwartet wurde.

In einer gesonderten Exploration hakten wir diesbezüglich nochmal bei allen Probanden nach, die diese anamnestischen Ausfälle aufwiesen. Die Untersuchungen darüber dauern noch an.

Im übrigen sei auch hier zusätzlich auf die Auswertung in der Arbeit von STROHM (1979) verwiesen.

4. DISKUSSION

Es liegt im gemeinsamen Interesse des Arztes, des Patienten und des Arzneimittelherstellers, über mögliche Wechselwirkungen von Alkohol und Medikamenten umfassende Kenntnisse zu erhalten. Die Notwendigkeit einer solchen Information soll schlaglichtartig an drei alltäglichen Problembereichen beleuchtet werden, in denen Beeinträchtigungen der menschlichen Leistungsfähigkeit mitunter deletäre Folgen zeitigen:

1. Die ständig zunehmende Massenmotorisierung in unserer Bevölkerung fordert heute von einem Fahrzeuglenker volle Konzentration und Leistungsfähigkeit. Daß diese Forderung oftmals nicht erfüllt wird, zeigen die steigenden Unfallzahlen im Straßenverkehr. Im Regierungsbezirk Tübingen z.B. stiegen die Verkehrsunfälle im Jahr 1976 auf 31 590 Meldungen an (Landespolizeidirektion Tübingen, 1976); das sind 7,2 % mehr Unfälle gegenüber dem Vorjahr und 8,4 % mehr im Vergleich zu 1974.

2. Der Technisierungsgrad unserer Industrie verlangt von jedem Arbeitnehmer ein hohes Maß an Konzentration sowie an psychischer und physischer Leistungsfähigkeit.
Die Gefährdung in diesem Bereich kann ABT (1977) belegen, der in einer Analyse für das Jahr 1975 immerhin 8 484 Arbeitsunfälle pro 100 000 Beschäftigte angibt. Der Unfallverhütungsbericht der Bundesregierung (BONN, 1977) für das Jahr 1976 weist bereits wieder steigende Zahlen der Arbeitsunfälle auf mit insgesamt 2 056 960 Unfällen und Berufskrankheiten. Daß auch in diesem Unfallsektor der Alkohol eine gewichtige Rolle spielt, läßt die Untersuchung von NAEVE u. Mitarb. (1973) vermuten. Aufgrund ihrer Analysen mutmaßen die Autoren, daß ca. 32 % aller Arbeitsunfallopfer zum Unfallzeitpunkt wahrscheinlich merklich unter Alkoholeinfluß standen.

3. Den dritten wichtigen Bereich im Unfallgeschehen stellen die häuslichen Unfälle dar. Nach CHRISTIAN (1977) gingen die häuslichen Unfälle mit Todesfolge im Jahr 1976 zwar leicht zurück auf 9 727 gemeldete Fälle, und auf 100 000 Einwohner bezogen sind das "nur" 15,8 Getötete. Betrachtet man aber die Struktur der tödlichen Unfälle 1976 mit folgender prozentualen Verteilung (CHRISTIAN, 1977):

Straßenverkehrsunfälle	46,8 %
Häusliche Unfälle	30,5 %
Arbeitsunfälle	10,0 %

so wird einem klar, wie hoch das Gefährdungsmoment selbst innerhalb des häuslichen Bereiches ist.

Daß in den genannten drei Unfallbereichen auch die Einnahme von psychotrop wirksamen Medikamenten eine Rolle spielt, kann vorläufig zwar nicht eindeutig bewiesen werden. Angesichts der epidemiologischen Situation sind aber entsprechende Annahmen zweifellos nicht von der Hand zu weisen.

In der vorliegenden Arbeit beschäftigten wir uns mit der Frage, in welchem Ausmaß die psycho- und sensomotorische Leistungsfähigkeit durch eine abendliche Einzeldosis von 20 mg Dikalium-chlorazepat (Tranxilium^{R} 20) allein und zusammen mit Alkohol beeinträchtigt wird. Der Tranquilizer Tranxilium^{R} 20 wird als Einschlaf- und Beruhigungsmittel bezeichnet. Wir wollten mit den Versuchen am Abend zum einen die Beeinträchtigungen im Vollwirkbereich von Dikalium-chlorazepat und Alkohol erfassen. Zum anderen sollte uns der folgende morgendliche Versuch aufzeigen, welche möglichen Langzeitwirkungen bei dieser Medikation zu erwarten sind. Die Versuche erfolgten an einer Testbatterie, die schon in früheren Untersuchungen (STAAK u. Mitarb., 1972, 1973, 1976) in ähnlicher Zusammensetzung angewandt wurde.

Die versuchsbegleitenden Bestimmungen der Blutalkoholkonzentrationen (BAKn) und der Wirksubstanz bzw. der Metabo-

liten im Serum sollten es uns erlauben, spezifische Veränderungen der Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Placebo-Versuch bestimmten Wirkstoffkomponenten zuschreiben zu können. Gleichzeitig wollten wir auch beurteilen, welche quantitativen und qualitativen Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Dikalium-chlorazepat bei der Metabolisierung auftreten.

Der Verlauf der BAKn ohne und mit gleichzeitiger Gabe von Dikalium-chlorazepat zeigt das typische Bild von Kurven nach kurzzeitiger Applikation hochprozentiger alkoholischer Getränke. Die höchsten BAK-Mittelwerte wurden im Versuch P/A mit 1,00 °/oo und im Versuch T/A mit 1,07 °/oo jeweils 60 - 90 Minuten nach Trinkbeginn erreicht, was den allgemeinen Erfahrungen entspricht, wie u.a. MALLACH (1966), WOJAHN (1972) und FEUERLEIN (1975) feststellten. Einzelne VPn erreichten ihre höchste BAK allerdings erst ca. 120 Minuten nach Trinkbeginn. Zu diesem Sachverhalt führte GRÜNER (1956) aus, daß Widerwillen gegen das Getränk, wie wir es einige Male beobachteten, die Resorption verlängert und den Gipfel verspätet auftreten läßt.

Aufgrund unserer Serum- und Harnanalysen läßt sich eine Beeinflussung der Alkoholkinetik durch das Dikalium-chlorazepat und seine Metaboliten ausschließen. Dies bestätigt die früheren Untersuchungen u.a. von SOEHRING und SCHÜPPEL (1966), MALLACH u. Mitarb. (1975), daß nämlich mit wenigen Ausnahmen praktisch kein Arzneimittel einen nachhaltigen und reproduzierbaren Einfluß auf die Alkoholaufnahme und -verteilung ausübt. Diese Feststellung begründet MEZEY (1976) damit, daß Arzneimittel gewöhnlich durch mikrosomale Enzymsysteme metabolisiert werden, während der Alkohol dagegen hauptsächlich durch die Alkoholdehydrogenase verstoffwechselt wird.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen der Metaboliten von Dikalium-chlorazepat zeigten in unseren Versuchen für das

freie Nordiazepam einen Anstieg des Serumspiegels bis zu 2 Stunden nach oraler Aufnahme. Die mittleren Serumkonzentrationen betrugen zu diesem Zeitpunkt 190 - 200 ng/ml Serum. SKUPIN und FRANZKE (1975) verabreichten 15 mg Tranxilium^{R} über 14 Tage hinweg. Sie fanden dabei nach sechs Tagen einen konstanten Nordiazepamspiegel von 0,42 - 0,46 mg/ml Serum mit klinisch eindeutig nachweisbarer anxiolytischer Wirkung. Da unsere Werte in derselben Größenordnung lagen, konnten wir annehmen, daß die aufgetretenen Leistungsänderungen gegenüber dem Placebo-Versuch durch die Wirkstoffkonzentrationen zu begründen sind.

In unseren Versuchen fanden wir auch etwa 13 Stunden nach der abendlichen Medikamenteneinnahme im Durchschnitt immer noch Nordiazepamkonzentrationen von ca. 140 - 165 ng/ml Serum. Diese Werte lassen vermuten, daß wir durch unsere Versuchsbedingungen einen Konzentrationsgipfel zwischen der 2. und 13. Stunde nach der Medikamenteneinnahme nicht erfaßt haben. Eine Höchstkonzentration war jedoch für unsere Fragestellung auch nicht von Belang.
Die zusätzliche Alkoholgabe hatte offensichtlich keinen entscheidenden Einfluß auf die Hydrolyse von Dikalium-chlorazepat im Magen und auf die intestinale Resorption von Nordiazepam. Gleichwohl ist zu erkennen, daß im Versuch T/A die Nordiazepamwerte durchweg etwas höher liegen. Die Serumwerte von Oxazepam waren praktisch nicht meßbar, da die Konzentrationen unterhalb der sicheren Nachweisgrenze der Methodik lagen.
In Übereinstimmung mit RAVEUX (1969) erschienen im Harn fast ausschließlich Oxazepam-Derivate. Die Laboranalysen der Harnproben ergaben für das Oxazepamglucuronid eine signifikant verminderte Gesamtausscheidung im Alkoholversuch. Eine Hemmung des Alkohols auf Hydroxylierungsprozesse bei der Umwandlung von Nordiazepam zu Oxazepam wird daher angesichts des festgestellten Metabolisierungsmusters erwogen (STAAK und MOOSMAYER, 1977).

Die Änderungen im psycho- und sensomotorischen Leistungsbereich werden im folgenden anhand der vier verschiedenen Hauptversuche diskutiert. Die detaillierten Veränderungen an den einzelnen Versuchsgeräten sind im Ergebnisteil dargestellt worden.

1. Im PLACEBO-Versuch (P/O) sind die aufgetretenen Veränderungen erwartungsgemäß gering. An der Motorischen Leistungsserie sind einige Parameter im 1. Retest signifikant verbessert. Da diese Leistungssteigerung nur im 1. Retest auftaucht, kann sie wohl als Übungszuwachs der motorischen Geschicklichkeit im zweiten abendlichen Versuch angesehen werden. Dieser Lerneffekt tritt bezeichnenderweise auch am Determinationsgerät auf, das sich schon in früheren Versuchen als sehr lernintensiv herausgestellt hatte.
Die Ergebnisse im 2. Retest am Morgen unterscheiden sich praktisch nicht von den Leistungen am Abend zuvor, mit Ausnahme einiger feinmotorischer Parameter (z.B. Steadiness beidhändig), möglicherweise als Ausdruck einer geringeren Schlafstabilisierung durch fehlende Medikamenten- und/oder Alkoholwirkung (siehe auch Abb. 8 und 9 auf S. 50 und Text).

2. Im PLACEBO-ALKOHOL-Versuch (P/A) wird die Beeinträchtigung feinmotorischer Bewegungen im 1. Retest gut deutlich. Fast sämtliche Parameter wie Fehler, Fehlerdauer oder Trefferzahl sind in der Motorischen Leistungsserie größtenteils signifikant verschlechtert. Hervorzuheben ist die starke Beeinträchtigung im beidhändigen Steadiness; hier ist die Kontrolle über die Hand-Arm-Stetigkeit deutlich reduziert, wobei der verstärkte Tremor bei allen Parametern signifikante Einbußen aufzeigt.
Die beiden Versuche im Liniennachfahren weisen im 1. Retest ebenfalls ein interessantes Detail auf. Allgemein ist im Vollwirkbereich des Alkohols eine Tendenz zur Verlangsamung abzulesen. Bei diesen beiden bewegungsdynamischen Versuchen tritt jedoch eine überwiegende Verkürzung der Testdauer auf, die unter Zeitdruck am deutlichsten ist. Auf

diese alkoholbedingte Zunahme der Risikobereitschaft auch unter experimentellen Bedingungen konnten schon GRÜNER (1973) und LINNOILA und HÄKKINEN (1973) verweisen, wobei die Zunahme der Geschwindigkeit in der Regel auf Kosten der Fehlerzahl erreicht wurde.

Am nächsten Morgen sind im 2. Retest die Auswirkungen auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit vollkommen verschwunden. Die Leistungsverbesserungen im Vergleich zum 1. Retest sind zumeist signifikant.

Die sensomotorische Leistungsfähigkeit ist im P/A-Versuch mit nur wenigen Ausnahmen im 1. Retest hochsignifikant eingeschränkt. Der Überblick zeigt, daß bereits die einfache Reaktionszeit auf optische und akustische Reize verlängert ist. Auch die Testuntersuchungen am Leistungsprüfgerät und am Determinationsgerät machen deutlich, wie sich die Alkoholisierung negativ auf die Konzentrationsfähigkeit und Reaktionssicherheit auswirkt: Signifikant weniger Rechenoperationen am Leistungsprüfgerät, wesentlich geringere richtige, aber mehr falsche und verspätete Reaktionen am Determinationsgerät.
Die Restitution der Leistungsfähigkeit ist im 2. Retest am nächsten Morgen auch an diesen drei Geräten vollständig und im Vergleich zum 1. Retest durchweg hochsignifikant.

Die von uns gemessenen Leistungseinschränkungen stehen in Übereinstimmung mit einer ganzen Reihe von ähnlichen Ergebnissen. GRÜNER (1964) konnte nachweisen, daß Störungen der Aufmerksamkeit bereits ab einer BAK von 0,3 °/oo auftreten. In seiner Untersuchung über die Verarbeitung von Umweltimpulsen konnte ARBAB-ZADEH (1966) anhand von Merkaufgaben nachweisen, daß bei steigender BAK die Zahl der richtigen Lösungen von 81 % (BAK 0,00 °/oo) auf 62 % (bei BAK 1,0 °/oo) absinkt. Mit psychoexperimentellen Versuchen (BOURDON-Test) wiesen WOJAHN und GLASS (1967) nach, daß bei einer BAK von 0,21 - 0,95 °/oo bei nahezu allen VPn das Lei-

stungsvermögen deutlich herabgesetzt ist. STAAK u. Mitarb. (1975) fanden bei einer BAK von 0,7 - 0,8 °/oo in verschiedenen psychophysischen Funktionsbereichen eine teilweise hochsignifikante Leistungseinschränkung. In ihrer Übersichtsarbeit werteten RICHTER und HOBI (1975) zahlreiche Untersuchungen mit insgesamt über 500 VPn aus und stellten fest, daß bereits bei BAKn unter 0,8 °/oo die Fahrtüchtigkeit in ausgeprägter Weise beeinträchtigt ist.

Mit der Erklärung dieser Leistungseinbußen unter Alkoholeinfluß beschäftigten sich MÜLLER und RUTENFRANZ (1960). Als Maß für die cerebralen Funktionsstörungen benützten sie die Erniedrigung der Grundfrequenz im EEG. Sie konnten nachweisen, daß sich Alkohol bei allen VPn dämpfend auf die Hirnaktivität auswirkte, wobei die stärksten Abweichungen im Ruhe-EEG während der höchsten BAK auftraten. Aber auch noch nach Stunden fanden sie eine zumindest latente cerebrale Labilität vor. Diese Ergebnisse werden ergänzt durch die Versuche von MAYER u. Mitarb. (1970). Die Autoren prüften die motorische Nervenleitgeschwindigkeit unter Alkoholbelastung und beobachteten dabei, daß bei 4/5 der VPn bereits in der Anflutungsphase, beim restlichen Fünftel der VPn spätestens nach 1-2 Stunden die Nervenleitgeschwindigkeit deutlich verlangsamt war. HONEGGER u. Mitarb. (1970) untersuchten die Motilität und Koordination der Augen unter Alkoholbelastung und fanden dabei, daß die Sehschärfe für bewegte Objekte besonders während der Diffusionszeit stark absinkt. Entsprechende Störungen konnten sie schon ab etwa 0,3 °/oo nachweisen.

3. Im TRANXILIUM^{R}-Versuch (T/0) zeigen sich zum Zeitpunkt des 1. Retests im Versuch Aiming und Steadiness keine Veränderungen, weder eine Verlangsamung der Motorik noch eine Verbesserung im Sinne eines Lerneffekts. Beim Liniennachfahren allerdings tritt in beiden Tests unter und ohne Zeitdruck eine gewisse Verlangsamung auf, wobei ohne Zeitdruck

die Testdauer rechts sogar signifikant verlängert ist. Auch die Aufmerksamkeit scheint beeinträchtigt zu sein, denn die Zahl der Fehler und die Fehlerdauer nehmen gleichfalls zu. Im Gegensatz zum Placebo-Versuch tritt hier also keine Verbesserung durch einen Übungszuwachs ein.

Diese Einschränkung der Vigilanz und Konzentration durch das Dikalium-chlorazepat wird bei den sensomotorischen Messungen deutlicher. Am Leistungsprüfgerät, Reaktions- und Determinationsgerät sind sämtliche Meßwerte verschlechtert. Die Leistungsverminderung ist zwar geringer als zum gleichen Zeitpunkt unter Alkohol; aber dennoch sind mehrere Leistungseinbußen statistisch signifikant ($p \leq 0{,}01 - 0{,}05$), wie z.B. die verlängerte optische Reaktionszeit, die verringerte Anzahl richtiger und vermehrte Zahl verspäteter Reaktionen am Determinationsgerät. Am Leistungsprüfgerät fällt dazuhin die nachlassende Leistung in der 4. - 6. Minute auf mit signifikant weniger richtigen Lösungen. Wenn auch die sedierende Potenz von Tranxilium^{R} gering sein soll (SKUPIN und FRANZKE, 1975), so wird doch bei diesem Höchst- und Dauerleistungstest eine schnellere Ermüdung deutlich.

Diese Tendenz der schnelleren Ermüdung hält auch noch am nächsten Morgen im 2. Retest an. Die Leistung in der 1. - 3. Minute erreicht wieder das abendliche Ausgangsniveau; in der 4. - 6. Minute fällt aber die Anzahl der gesamten und richtigen Lösungen um rund 10 Rechenoperationen ab. Noch deutlicher ist die morgendliche Leistungseinbuße am Determinationsgerät beim Programm D: wie sonst in keinem anderen Hauptversuch tritt hier am Morgen das niedrigste Leistungsniveau aller Testdurchgänge auf. Dabei sind gegenüber dem 1. Retest die richtigen Reaktionen signifikant vermindert und die falschen signifikant erhöht ($p \leq 0{,}01$).

Eine allgemeine Sedierung am Morgen mit eingeschränkter Reaktion und Konzentration kann dafür kaum in Betracht kommen, wie die teilweise signifikanten Verbesserungen in al-

len anderen psychophysischen Einzeltests beweisen. Als Erklärung kann deshalb vermutlich nur die Spezifität des Programms D dienen. Offensichtlich waren unsere VPn unter der Medikamentenwirkung morgens nicht gelassen genug, um diese rhythmische, aber stereotype und zeitlich vorgegebene Signalfolge ähnlich souverän zu beantworten wie in den anderen Versuchsarten zu entsprechender Zeit. Diese Fehlleistungen könnten als Ausdruck einer gewissen Wurstigkeit gegenüber der schematischen Gleichförmigkeit dieser Meßanordnung interpretiert werden.

Die Ergebnisse anderer Autoren decken sich nicht ohne weiteres mit den hier von uns referierten eigenen Versuchsergebnissen. Mit einer ähnlichen Testbatterie fanden PATAY u. Mitarb. (1975) nach Gabe von 15 mg Dikalium-chlorazepat, daß zum Placeboversuch im Wahlreaktionstest die Ergebnisse unverändert, die motorische Geschicklichkeit und die akustische Reaktionszeit sogar signifikant verbessert waren. Diese Versuche fanden allerdings am Nachmittag statt. DUREMAN und NORRMAN (1975) untersuchten mit 42 VPn die Wirkung verschiedener Dosierungen von Diazepam, Dikalium-chlorazepat und Placebo am Fahrsimulator. Interessanterweise zeigten "diese wohl besonders motivierten VPn" selbst bei höchsten Dosierungen (20 mg Diazepam bzw. 40 mg Dikaliumchlorazepat) keine statistisch signifikante Beeinflussung der Fahrgenauigkeit oder der Bremsreaktionszeit.
Zum besseren Verständnis der hier verwendeten Diazepamdosierungen seien HOLMBERG und LIVSTEDT (1972) zitiert, die in klinischen Untersuchungen das Dikalium-chlorazepat in doppelter mg-Dosierung dem Diazepam in der Wirkung ebenbürtig fanden.
LINNOILA und HÄKKINEN (1973) registrierten nach Applikation von 10 mg Diazepam keinen eindeutigen Effekt auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit. Vom Ergebnis her ähnlich sind die Untersuchungen von MOSER (1974) mit Prazepam und die von KIELHOLZ u. Mitarb. (1967) mit Meprobamat und Chlordiazepoxid.

Mit der auch von uns angewandten Testbatterie untersuchten STAAK u. Mitarb. (1976) die Wirkung einer Einzeldosis von 30 mg Oxazepam und fanden deutliche Leistungseinbußen unter der alleinigen Pharmakonwirkung. Nach diesen Untersuchungen dämpft Oxazepam den Arm-Hand-Tremor, gleichzeitig tritt aber auch eine motorische Verlangsamung ein. Des weiteren konnte eine Abnahme der Höchst- und Dauerleistung am Leistungsprüfgerät sowie eine Verlängerung der optischen Reaktionszeit festgestellt werden.

Diese zum Teil differierenden Untersuchungen über die Auswirkungen von oral verabreichten Tranquilizern sind einerseits nur bedingt in der unterschiedlichen Wirksamkeit der einzelnen Testsubstanzen zu suchen. Andererseits muß neben unterschiedlichen Voraussetzungen der Probanden (z.B. Versuchstraining, körperliche und psychische Befindlichkeit etc.) unbedingt auch beachtet werden, zu welcher Tageszeit die Medikamente verabreicht und wann die Tests durchgeführt wurden. Leider machen jedoch die wenigsten Autoren genaue Angaben zu diesem Aspekt, obwohl bereits seit längerem bekannt ist, daß sowohl die physiologische Leistungsfähigkeit wie auch die Ansprechbarkeit auf Medikamente (RENSING, 1973) tageszeitlichen Schwankungen unterworfen sind. Dieser Gesichtspunkt ist natürlich von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz, die - wie Tranxilium^{R} 20 - als Einschlafmittel vorgesehen ist.

In Anlehnung an andere Autoren konnte MÜLLER-LIMMROTH (1968) darstellen, daß die physiologische Leistungsfähigkeit des Menschen im Normalfall innerhalb von 24 Stunden etwa wie eine doppelte Sinuskurve verläuft, mit Leistungsgipfeln morgens zwischen 9 - 11 Uhr und nachmittags zwischen 16 - 18 Uhr. Dazwischen liegen eine Leistungserniedrigung im Bereich von 14 Uhr und ein absolutes Leistungstief nachts gegen 2 Uhr. Mit Versuchen unter Alkoholeinfluß konnten GRÜNER u. Mitarb. (1970) diese Feststellung bestätigen.

Im Tagesablauf treten also schon physiologischerweise Ermüdungsphasen auf. Insgesamt besteht das Wesen der Ermüdung in einer Dämpfung kortikaler Funktionen (EFFENBERGER und HOFFMANN, 1968), wobei ein deutliches Zeichen der einsetzenden Ermüdung die Störung der Bewegungskoordination ist, mit Unsicherheiten im Bewegungsablauf, Zittern und überschießenden Bewegungen (MÜLLER-LIMMROTH, 1968). Die Ermüdung gilt aber gleichzeitig auch als "geistiger Mangel" im Sinne der Verkehrsgesetzgebung, und als Unfallursache rangiert sie in der Häufigkeit noch vor den alkoholbedingten Verkehrsunfällen (EFFENBERGER und HOFFMANN, 1968).

In Anbetracht des phasenhaften Verlaufs der physiologischen Ermüdungskurve müssen wegen der gleichsinnigen Wirkung von Dikalium-chlorazepat bzw. Alkohol auf die Gehirnfunktionen Leistungseinbußen im abendlichen 1. Retest (20 - 21 Uhr) entsprechend kritisch betrachtet werden bei der Beurteilung der Medikamentenwirkung. Als weiterer Überlagerungseffekt ist ein gewisser Übungszuwachs von Leertest zum 1. Retest zu berücksichtigen. Leistungseinbußen im morgendlichen 2. Retest werden hingegen wesentlich gewichtigeren Aussagewert haben hinsichtlich der Medikamentenwirkung.

4. Im TRANXILIUM^{R}-ALKOHOL-Versuch (T/A) tritt die Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistung im 1. Retest am deutlichsten zutage. An der Motorischen Leistungsserie ist im Aiming die zielsichere Handführung großenteils signifikant verschlechtert, im Liniennachfahren ist eine signifikante Verlangsamung zu registrieren. Bei beiden Tests fällt allerdings auf, daß die Leistungseinbußen an der linken Hand zwar auch vorhanden sind, aber nicht immer gleich signifikant werden wie rechts. Wahrscheinlich macht sich hier der relativ große Anteil von Links- bzw. Beidhändern in unserem Kollektiv bemerkbar, die mit einer gewissen Leistungsstabilität, bedingt durch den Übungszuwachs, aus dem allgemeinen Trend fallen.

Im Steadiness ist die Zunahme des Handtremors eindeutig und bei sämtlichen Parametern signifikant. Vor allem der einhändige Versuch zeigt im Vergleich mit dem P/A-Versuch eine gut verdoppelte Fehlerzahl und Fehlerdauer, was deutlich für die additive Wirkungsverstärkung von Tranxilium^{R} durch den Alkohol spricht.
Die sensomotorischen Leistungseinbußen sind im 1. Retest ebenfalls sehr ausgeprägt und bei den meisten Parametern im statistischen Test hochsignifikant. Am Leistungsprüfgerät tritt zudem bereits nach wenigen Minuten eine ausgeprägte Dekompensation ein. Im Vergleich zum Leertest fällt die Leistung anfänglich um ca. 10 %, in der 4. - 6. Minute jedoch um über 20 % ab. Und wie auch die Abbildung 11 (s. S. 53) zeigt, nimmt gleichzeitig der prozentuale Anteil falscher Lösungen deutlich zu.
Dieselbe Situation findet sich auch am Reaktions- und Determinationsgerät: Unter Tranxilium^{R} und Alkohol ist die einfache optische und akustische Reaktionszeit ebenso am längsten, wie auch die komplexe Reizbeantwortung am Determinationsgerät durchweg am stärksten beeinträchtigt ist.

Überraschenderweise zeigt sich beim Überblick im 2. Retest praktisch an allen Testgeräten eine gegenüber den abendlichen Leistungseinbußen signifikante und völlige Restitution, sogar auch am Determinationsgerät, wo ja im Versuch T/0 morgens immer noch eine Leistungseinschränkung festzustellen war. Im Programm R_2 des Determinationsgeräts wird dabei das beste Ergebnis aller Testdurchgänge erzielt.
Lediglich an der Motorischen Leistungsserie ist beim Liniennachfahren noch eine geringe motorische Verlangsamung zu beobachten. Auch der Handtremor im beidhändigen Steadiness ist im Vergleich zum Leertest noch etwas verstärkt, wenngleich ansonsten die Meßwerte gegenüber dem 1. Retest fast alle signifikant verbessert sind.

Zur Absicherung der Interpretation unterzogen wir unsere Versuchsergebnisse neben dem vorangehenden Längsschnitttest auch noch einer Querschnittuntersuchung.
Beim paarweisen Vergleich aller Hauptversuche zeigt sich im Leertest erwartungsgemäß, daß sich die Meßwerte der einzelnen Versuchstage - trotz aller scheinbaren Differenzen der Medianwerte - praktisch nicht signifikant unterscheiden. Eine gewisse Ausnahme bildet die Messung der optischen Reaktionszeit.
Die im T/O-Versuch insgesamt langsamste Reaktion ist bereits im Leertest gegenüber dem P/A-Versuch und dem T/A-Versuch statistisch signifikant, different; das gleiche Ergebnis zeigt sich auch nochmals morgens im zweiten Retest. Eine so vereinzelt auftretende Differenz vor Einnahme der Testsubstanzen verbietet eine tendenzielle Wertung und ist wohl ein weiteres Mal nur mit unserer eingeschränkten Versuchsgruppengröße erklärbar.

Im ersten Retest, also zur Zeit der höchsten Testsubstanz-Konzentration, zeigt sich beim Prüfen der feinmotorischen Arm- und Handführung, daß Tranxilium^{R} für sich alleine (T/O) die Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Placeboversuch (P/O) weder positiv noch negativ verändert.
Unter Alkoholeinfluß (P/A) erleidet die feinmotorische Bewegung unserer Probanden signifikante Einbußen, jedoch ergeben sich im statistischen Test im allgemeinen erst hochsignifikante Differenzen zu den übrigen Versuchsarten unter der kombinierten Wirkung von Tranxilium^{R} und Alkohol (T/A).

Im Bereich der sensomotorischen Leistungsmessung zeichnen sich grundsätzlich dieselben Verhältnisse ab, obgleich hier bereits im Versuch T/O, verglichen mit P/O, einige signifikante Leistungseinbußen auftreten. Allerdings unterstreichen auch hier die hochsignifikanten Differenzen zum Versuch T/A deutlich die dominierende Reduktion der Leistung unter der Substanzkombination von Psychopharmakon und Alkohol.

Am eindruckvollsten ist dies beim Leistungsprüfgerät ersichtlich: Im Versuch T/A belegen die ermittelten Signifikanzangaben eine massive Beeinträchtigung der geistigen Flexibilität und/oder des sensorischen Aufnahmevermögens bei den hier geforderten Rechenoperationen (siehe dazu Tab. 9a).

Zur Frage einer bis zum anderen Tag anhaltenden Wirkung kann man anhand des zweiten Retests festhalten: Die wenigen Signifikanzangaben bei der statistischen Überprüfung ergeben keinen eindeutigen Hinweis für eine nachhaltige Störung der psychophysischen Leistungsfähigkeit. Dennoch fällt sowohl beim einhändigen Aiming wie auch insbesondere bei den sensomotorischen Messungen auf, daß einige Male unter Tranxilium^{R} (T/O) bzw. zusammen mit Alkohol (T/A) die Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Placeboversuch (P/O) noch vermindert ist. Dieses bereits schon weiter oben erwähnte Ergebnis ist auch hier besonders auffällig am Determinationsgerät, wo nur unter Tranxilium^{R} die morgendliche Leistung signifikant beeinträchtigt ist.

Nicht zuletzt kann auch festgestellt werden, daß die am Vorabend so massiven Ausfälle im Versuch T/A am nächsten Morgen auch bei dieser statistischen Querschnittuntersuchung sich als nahezu vollständig regeneriert zeigen.

Die Wirkungsverstärkung des Alkohols durch Psychopharmaka ist auch von anderen Autoren mehrfach beobachtet worden. In verschiedenen Versuchen mit Alkoholbelastung testeten LINNOILA und HÄKKINEN (1973) das Diazepam, LINNOILA und MAEKI (1974) zusätzlich noch Thioridazin, Flupenthixol und Atropin und MOSER (1974) das Prazepam. Alle Autoren fanden, daß unter der Kombinationswirkung der Medikamente mit dem Alkohol (0,5 - 0,75 g /kg) die psychomotorischen Funktionen, die Konzentrationsfähigkeit und die Selbstkritik stark eingeschränkt sind. LINNOILA u. Mitarb. (1975) untersuchten bei 14-tägiger Verabreichung das Chlordiazepoxid und Flupenthixol. Diese Substanzen alleine bewirkten keine Leistungsveränderungen; zusammen mit Alkohol (0,5 g/kg) jedoch war die Koordination und die Aufmerksamkeit bis zu einem Grade eingeschränkt, der als gefährlich im Verkehr und im Berufsleben anzusehen ist.

Die gegenseitige Wirkungssteigerung zwischen Arzneimittel und Alkohol erklärt sich damit, daß es aufgrund der Eigenwirkung des Alkohols auf das ZNS bei einer Kombination mit ebenfalls psychotrop wirkenden Substanzen zu einem additiven oder überadditiven Effekt kommt (SCHÜPPEL, 1971). KOLENDA (1975) führt dazu weiterhin aus, daß es zu dieser zentralnervösen Interfereuz unter Alkoholeinfluß bei allen dämpfend auf das ZNS wirkenden Medikamenten kommt, unter denen sich auch die Tranquilizer finden.

In diesem Rahmen muß auch die von uns beobachtete Amnesie gesehen werden. Nach der Einteilung von FEUERLEIN (1975) hatten unsere Probanden bei einer mittleren BAK von ca. 1 °/oo einen leichten Rausch. Zwar kann es als erwiesen angesehen werden, daß schon bei dieser BAK das Kurzzeitgedächtnis und über die Störung der Merkfähigkeit auch die Lernfähigkeit beeinträchtigt werden (FORSTER und JOACHIM, 1975). Die Amnesie jedoch tritt erst bei

schweren Räuschen (über 2,5 °/oo) manchmal auf, typisch ist sie für den seltenen "pathologischen" Rausch (FEUERLEIN, 1975).
Die amnestischen Angaben wurden in unserer Untersuchung demzufolge bei einer außergewöhnlich geringen BAK registriert, allerdings überwiegend im Versuch T/A, sodaß mindestens bei einem Teil unserer VPn eine zentralnervöse Wirkungsaddition angenommen werden muß.

Die Auswertung unseres Schlaf-Fragebogens ergab wichtige Ergebnisse beim Durchschlafen. Auffällig viele unserer VPn, nämlich 10 von 14 Probanden, wurden im Versuch P/A vor allem durch endogene Einflüsse am Durchschlafen gehindert. Im Versuch T/O waren nur 4 Probanden im Schlaf gestört und im Versuch T/A erstaunlicherweise nur vier Probanden. Die offensichtlich durch das Tranxilium^{R} 20 vermittelte gute Alkoholtoleranz wird damit unterstrichen, daß im Versuch T/A morgens 11 VPn (gegenüber nur sieben VPn im Versuch P/A) angaben, gut gelaunt zu sein.

Ein Querverweis zu den Ergebnissen des 2. Retests unter Tranxilium^{R} und Alkohol (T/A) macht an dieser Stelle deutlich, daß die morgens auffällig guten Leistungen an der ganzen Testbatterie sicherlich der schlafstabilisierenden und vegetativ dämpfenden Wirkung des Tranxiliums^{R} zuzuschreiben sind.

Ein anderes interessantes Detailergebnis des Schlaf-Fragebogens ist die Angabe zur Traumhäufigkeit. Die Benzodiazepinderivate sollen nach LEUTNER (1976) mit ihrer dominant hypnogenen Wirkung die Phasen des zum Träumen notwendigen REM-Schlafes nicht hemmen. Dies deuten auch unsere Ergebnisse an: Im Hauptversuch T/O gaben 8 von 14 VPn und damit deutlich mehr als in den drei anderen Hauptversuchen an, nachts häufig oder zumindest selten geträumt zu haben. Kasuistisch betrachtet fallen darüber hinaus zwei Gruppen von Traumschläfern auf; die einen

träumen normalerweise gut, aber schlecht unter Alkohol und/oder Tranxilium^{R}; die anderen verhalten sich umgekehrt und träumen mit Tranxilium^{R} und/oder Alkohol deutlich häufiger. Die Kombination von Tranxilium^{R} und Alkohol (Versuch T/A) bildet da jedoch eine Ausnahme mit nur noch drei VPn, die angaben, nachts geträumt zu haben. Demnach ist möglicherweise auch die Erinnerungsfähigkeit bezüglich der Traumhäufigkeit sichtlich eingeschränkt.

Insgesamt können die kurzfristigen Wirkungen von Tranxilium^{R} und Alkohol im Vollwirkbereich und die langfristigen Nachwirkungen folgendermaßen zusammengefaßt werden:

KURZFRISTIGE WIRKUNGEN:

ALKOHOL (P/A) steigert die Unsicherheit feinmotorischer Bewegungen; die Risikofreudigkeit nimmt zu; die Höchstleistung und Reaktionsschnelligkeit sind vermindert; Aufmerksamkeit und Reaktionssicherheit bei Mehrfachwahlreaktionen sind beeinträchtigt.

TRANXILIUM^{R} (T/O) verlangsamt psychomotorische Bewegungsabläufe; die optische Reaktionszeit wird mäßig verlängert; Vigilanz und Konzentration sind vermindert, wie die sensomotorischen Messungen zeigen.

TRANXILIUM^{R} und ALKOHOL (T/A) ergeben in der psychophysischen Gesamtleistung eine mindestens additive Wirkungssteigerung. Im einzelnen findet sich eine starke Beeinträchtigung der zielsicheren Handführung, eine ausgeprägte Zunahme der motorischen Unsicherheit und des Handtremors, im sensomotorischen Bereich die am intensivsten ausgeprägte Verminderung des Dauer- und Höchstleistungsvermögens. Die einfache Reaktionszeit sowie die Reaktionssicherheit sind erheblich eingeschränkt; Störungen des Kurzzeitgedächtnisses traten bei der Hälfte der Probanden auf.

LANGFRISTIGE NACHWIRKUNGEN:

ALKOHOL (P/A) zeigt nach ausreichendem Schlaf und Ausnüchterung keine Beeinträchtigung der psychophysischen Leistungsfähigkeit.

TRANXILIUM^{R} (T/O) dämpft die Leistungsbereitschaft: am Leistungsprüfgerät tritt eine schnelle Dekompensation der Dauerleistung ein; am Determinationsgerät werden unter einer gewissen schematischen Fremdsteuerung des Probanden die Anzeichen einer mangelhaften Leistungswilligkeit am deutlichsten; Konzentration und Reaktionsschnelligkeit sind nicht vermindert, wie die übrigen Tests zeigen; die Traumhäufigkeit nimmt teilweise zu.

TRANXILIUM^{R} und ALKOHOL (T/A) kombiniert lassen nach einer Nacht praktisch keine Einschränkungen der psychophysischen Leistungsfähigkeit erkennen; die problemlose Ausnüchterung scheint eine gewisse Leistungseuphorie zu induzieren; das Gedächtnis ist möglicherweise in Einzelfällen beeinträchtigt.

In Anbetracht der allgemeinen Häufigkeit medikamentöser Therapien, der ständig steigenden Angaben von Verkehrsteilnehmern über gleichzeitige Einnahme von Medikamenten und Alkohol und anhand der von uns ermittelten massiven Leistungseinbußen durch Tranxilium^{R} und Alkohol kann abschließend die Ausführung von STAAK (1975) nicht deutlich genug unterstrichen werden: "Die Aufklärungspflicht als Ausdruck der Garantenstellung des Arztes auch hinsichtlich mittelbarer, außerhalb der eigentlichen Therapie bestehender Gefährdungsmöglichkeiten hat sich angesichts der allgemeinen Bedeutung der Verkehrsteilnahme in besonderem Maße auch auf die Frage der Fahrtüchtigkeit zu beziehen".

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer experimentellen Untersuchung befaßten wir uns mit den Wechselwirkungen von Dikalium-chlorazepat und Alkohol und deren kurzfristigen sowie langfristigen Auswirkungen auf die psychophysische Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einem Placeboversuch.

Unsere 14 VPn (mittleres Alter: 26,3 Jahre) erhielten eine abendliche Einmaldosis von 20 mg Dikalium-chlorazepat; die Alkoholdosierung betrug 1,0 g/kg Körpergewicht. Die Untersuchung lief als Doppelblindstudie; jeder Proband absolvierte gemäß einem Randomisierungsplan vier Hauptversuche im Retestverfahren: Placebo-Versuch (P/O), Placebo-Alkohl-Versuch (P/A), Tranxilium^{R}-Versuch (T/O) und Tranxilium^{R}-Alkohol-Versuch (T/A). Versuchszeiten waren in 14-tägigem Abstand jeweils am Abend und am folgenden Morgen.

Die erreichten Alkoholkonzentrationen mit einer höchsten BAK von $\bar{x}$ = 1,0 - 1,1 °/oo und die maximalen Serumkonzentrationen des Nordiazepams von $\bar{x}$ = 190 - 200 ng/ml Serum bieten in ihrem zeitlichen Verlauf keinen Anhalt für eine gegenseitige Beeinflussung. Der Alkohol verzögert möglicherweise die Bildung der im Harn auszuscheidenden Oxazepamglucuronide.

Gliedert man die Ergebnisse der psychomotorischen und sensomotorischen Messungen nach den einzelnen Hauptversuchen auf, so zeigt der Versuch P/O am Abend eine Tendenz zur Leistungsverbesserung. Unter akuter Alkoholbeeinflussung im Versuch P/A ist die Unsicherheit der feinmotorischen Bewegung gesteigert, zusammen mit einer relativen Zunahme der Risikofreudigkeit im Experiment. Die Höchstleistung und Reaktionsschnelligkeit sind vermindert, die Aufmerksamkeit und Reaktionssicherheit sind eingeschränkt. Das Dikalium-chlorazepat im Versuch T/O be-

wirkt eine motorische Trägheit; die Reaktionssicherheit auf optische Reize ist mäßig verlängert; die Vigilanz und Konzentration sind gedämpt, wie die sensomotorischen Tests verdeutlichen.

Die Kombination Dikalium-chlorazepat und Alkohol (T/A) hat insgesamt eine additive Wirkung im Hinblick auf eine Herabsetzung der psychophysischen Leistungsfähigkeit. Deutlich gestört sind die zielsichere Handführung und die Hand-Arm-Stetigkeit mit verstärktem Tremor; feinmotorische und Ganzkörperbewegungen sind massiv beeinträchtigt. Die sensomotorischen Messungen zeigen eine eindeutige Verschlechterung der Dauer- und Höchstleistung sowie der Reaktionsschnelligkeit und -sicherheit. Bei einigen VPn fallen Störungen der Merkfähigkeit auf.

Die alleinige Alkoholgabe hatte am folgenden Morgen keine Nachwirkungen auf die Leistungsfähigkeit. Der Hangover des Dikalium-chlorazepats jedoch dämpft die Leistungsbereitschaft bei Tests,in denen die Probanden einer gewissen versuchsbedingten Fremdsteuerung unterliegen. Nach abendlicher Alkoholbelastung mit zusätzlicher Verabreichung von Dikalium-chlorazepat regeneriert sich die Leistungsfähigkeit so gut, daß teilweise eine Leistungseuphorie eintritt. In Einzelfällen ist eventuell auch noch nach Stunden das Gedächtnis beeinträchtigt.

Angesichts der geringen Nachwirkungen am Morgen darf jedoch nicht unterschätzt werden, daß insbesondere unter der akuten Kombinationswirkung von Alkohol und Tranxilium^{R} die psychophysische Gesamtleistung bei allen VPn im Sinne einer Wirkungsaddition massiv und umfassend reduziert ist.

6. TABELLARISCHER ANHANG

Verzeichnis der Tabellen: Seite:

Tab. 1 : Schlaf-Fragebogen 18
Tab. 2 : Randomisierungsplan 27
Tab. 3 : Signifikante Änderungen - Aiming einhändig 40
Tab. 3a: Wie Tab. 3, aber Quervergleich 42
Tab. 4 : Signifikante Änderungen - Aiming beidhändig 43
Tab. 4a: Wie Tab. 4, aber Quervergleich 44
Tab. 5 : Signifikante Änderungen - Liniennachfahren mit Zeitdruck 46
Tab. 5a: Wie Tab. 5, aber Quervergleich 48
Tab. 6 : Signifikante Änderungen - Liniennachfahren ohne Zeitdruck 49
Tab. 6a: Wie Tab. 6, aber Quervergleich 51
Tab. 7 : Signifikante Änderungen - Steadiness einhändig 52
Tab. 7a: Wie Tab. 7, aber Quervergleich 53
Tab. 8 : Signifikante Änderungen - Steadiness beidhändig 54
Tab. 8a: Wie Tab. 8, aber Quervergleich 57
Tab. 9 : Signifikante Änderungen - Leistungsprüfgerät 58
Tab. 9a: Wie Tab. 9, aber Quervergleich 61
Tab. 10 : Signifikante Änderungen - Wiener Reaktionsgerät 62
Tab. 10a: Wie Tab. 10, aber Quervergleich 65
Tab. 11 : Signifikante Änderungen - D-Gerät (Programm D) 66
Tab. 11a: Wie Tab. 11, aber Quervergleich 69
Tab. 12 : Signifikante Änderungen - D-Gerät (Programm R_2) 70
Tab. 12a: Wie Tab. 12, aber Quervergleich 71
Tab. 13 : Symbolerklärungen und Abkürzungen 98
Tab. 14 : Daten des Probandenkollektivs 99
Tab. 15 : Blutalkoholkonzentrationen 100
Tab. 16 : Harnalkoholkonzentrationen 101

		Seite:
Tab. 17 :	Nordiazepam - Serumspeigel	102
Tab. 18 :	Nordiazepam - und Oxazepamkonzentration im Harn	103
Tab. 19 :	Nordiazepam- und Oxazepamgesamtausscheidung im Harn	104
Tab. 20 :	Meßwerte - Aiming einhändig	105
Tab. 21 :	Meßwerte - Aiming beidhändig	106
Tab. 22 :	Meßwerte - Liniennachfahren mit Zeitdruck	107
Tab. 23 :	Meßwerte - Liniennachfahren ohne Zeitdruck	108
Tab. 24 :	Meßwerte - Steadiness einhändig	109
Tab. 25 :	Meßwerte - Steadiness beidhändig	110
Tab. 26 :	Meßwerte - Leistungsprüfgerät	111
Tab. 27 :	Meßwerte - Wiener Reaktionsgerät	112
Tab. 28 :	Meßwerte D-Gerät (Programm D)	113
Tab. 29 :	Meßwerte D-Gerät (Programm R_2)	114
Tab. 30 :	Summarische Auswertung des Schlaf-Fragebogens	115
Tab. 31 :	Schlaf-Fragebogen: Detail "Durchschlafen"	116
Tab. 32 :	Schlaf-Fragebogen: Detail "Träumen"	116

Symbolerklärungen und Abkürzungen

P/O	= Placebo-Versuch
P/A	= Placebo-Alkohol-Versuch
T/O	= Tranxilium^{R}-Versuch
T/A	= Tranxilium^{R}-Alkohol-Versuch
BAK (BAKn)	= Blutalkoholkonzentration(en)
VP (VPn)	= Versuchsperson(en)
BE	= Blutentnahme
TB	= Trinkbeginn
MLS	= Motorische Leistungsserie (SCHOPPE)
R-Gerät	= Wiener Reaktionsgerät
D-Gerät	= Wiener Determinationsgerät
LPG	= Leistungsprüfgerät
sec, min, h	= Sekunde, Minute, Stunde
$\bar{x} \pm s$	= Mittelwert und Standardabweichung
$\tilde{x} \pm Q$	= Medianwert und Quartilsabstand
H_o bzw. H_a	= Nullhypothese bzw. Alternativhypothese
μ	= Mittelwert der Grundgesamtheit
α	= Irrtumswahrscheinlichkeit
p	= Wahrscheinlichkeit (probability) für das Eintreten gewünschter Ereignisse
n	= Anzahl der insgesamt möglichen Fälle bei einem Versuch

Signifikanzangaben:

+	:	$p \leqq 0{,}05$ Niveau der Leistungsverbesserung
++	:	$p \leqq 0{,}01$
+++	:	$p \leqq 0{,}001$
0	:	$p \leqq 0{,}05$ Niveau der Leistungsverschlechterung
00	:	$p \leqq 0{,}01$
000	:	$p \leqq 0{,}001$

Tab. 13: Erklärung der Symbole und Abkürzungen, die im Text und in den Tabellen häufig Verwendung fanden.

VP	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)	Trinkmenge Wodka (ml)
1	25	186	83	259
2	24	181	70	219
3	27	175	64	200
4	26	177	84,5	265
5	29	174	72	225
6	25	166	61	191
7	27	179	65	203
8	25	181	69	215
9	23	181	60	188
10	26	184	80	250
11	23	176	62	194
12	27	190	74	231
13	34	175	59	184
14	27	176	78	241
$\bar{x}$	26,3 (Jahre)	178,6 (cm)	70,1 (kg)	218,9 (ml)

Tab. 14: Daten des Probandenkollektivs mit Alter, Körpergröße, Körpergewicht und der errechneten Trinkmenge Wodka (40 Vol. - % Alkohol)

Vp	Leerwert	60 min nach Trinkbeginn		90 min nach Trinkbeginn		120 min nach Trinkbeginn	
		P/A	T/A	P/A	T/A	P/A	T/A
1	0.0	0.90	1.21	0.98	1.28	1.00	1.27
2	0.0	0.73	0.84	0.81	0.78	0.80	0.70
3	0.0	1.23	1.10	1.15	1.09	0.98	1.05
4	0.0	1.31	1.20	1.32	1.22	1.24	1.22
5	0.0	0.80	0.90	0.87	1.08	0.83	1.05
6	0.0	0.52	0.74	0.95	1.00	0.92	0.92
7	0.0	0.89	0.39	1.09	0.66	1.01	0.54
8	0.0	0.78	0.77	0.89	0.86	0.86	0.82
9	0.0	1.17	1.10	1.03	0.95	0.97	0.85
10	0.0	0.73	1.07	0.91	1.10	0.93	1.07
11	0.0	1.02	1.13	1.05	1.10	0.96	1.04
12	0.0	0.77	0.88	0.97	0.96	0.94	0.94
13	0.0	1.17	1.05	1.20	1.12	1.12	1.06
14	0.0	0.74	0.85	0.93	1.13	0.90	1.09
$\bar{x}$	0.0	0.91	0.95	1.00	1.07	0.96	0.97
s_x	0.0	0.23	0.22	0.15	0.13	0.11	0.20

Tab. 15: Blutalkoholkonzentrationen (°/oo) ohne (P/A) und mit (T/A) gleichzeitiger Gabe von Dikaliumchlorazepat. Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 14).

Vp	Leer-wert	Harnfraktion I (0 - 3 h)		Harnfraktion II (3 - 13 h)		Harnfraktion III (13 - 14 h)	
		P/A	T/A	P/A	T/A	P/A	T/A
1	0.0	1.08	1.26	0.66	0.70	0.0	0.0
2	0.0	0.82	0.66	0.31	0.25	0.0	0.0
3	0.0	1.24	1.17	1.14	0.85	0.0	0.0
4	0.0	1.62	1.49	1.28	0.28	0.0	0.0
5	0.0	0.89	1.12	0.64	0.73	0.0	0.0
6	0.0	0.45	1.07	0.83	0.42	0.0	0.0
7	0.0	1.24	0.33	0.81	0.41	0.0	0.0
8	0.0	0.87	0.71	0.59	0.34	0.0	0.0
9	0.0	1.26	1.40	0.40	0.44	0.0	0.0
10	0.0	0.49	0.96	0.36	0.55	0.0	0.0
11	0.0	0.82	1.38	1.03	0.97	0.0	0.0
12	0.0	1.09	0.97	0.95	0.52	0.0	0.0
13	0.0	1.45	1.28	0.61	0.55	0.0	0.0
14	0.0	1.05	1.42	0.17	0.88	0.0	0.0
$\bar{x}$	0.0	1.03	1.09	0.69	0.56	0.0	0.0
s_x	0.0	0.33	0.34	0.32	0.23	0.0	0.0

Tab. 16: Harnalkoholkonzentrationen (°/oo) ohne (P/A) und mit (T/A) gleichzeitiger Gabe von Dikalium-chlorazepat. Mittelwerte und Standardabweichung (n = 14).

Vp	Leerwert		1 h		1,5 h		2 h		13 h	
	T/O	T/A	T/O	T/A	T/O	T/A	T/O	T/A	T/O	T/A
1	14	0	96	13	119	44	167	71	89	86
2	0	0	0	79	26	92	79	119	127	105
3	0	0	146	345	129	311	153	267	131	210
4	0	0	108	98	-	163	121	255	81	221
5	0	0	108	88	-	167	210	212	180	193
6	0	0	0	174	178	264	196	300	175	188
7	0	0	196	89	184	-	215	218	112	115
8	0	23	110	153	155	-	200	176	174	150
9	0	0	121	251	214	288	299	270	158	172
10	0	13	269	143	277	135	262	145	206	164
11	0	0	227	166	242	253	233	229	112	192
12	0	0	160	71	230	122	200	186	144	159
13	0	0	160	77	227	147	205	195	185	187
14	0	0	26	35	63	155	126	181	92	158
$\bar{x}$	1	3	123	127	170	178	190	201	141	164
s_x	4	7	79	88	75	83	58	63	42	40

Tab. 17: Serumspiegel (ng/ml) von freiem Nordiazepam nach oraler Applikation von 20 mg Dikalium-chlorazepat ohne (T/O) und mit (T/A) Alkoholgabe (n = 14). Blutentnahme jeweils 1, 1,5, 2 und 13 Stunden nach Medikamenteneinnahme.

Harnfraktion	I (0 - 3 h)		II (3 - 13 h)		III (13 - 14 h)	
	T/0	T/A	T/0	T/A	T/0	T/A
Volumen (ml)	193 ± 67	683 ± 364	324 ± 189	334 ± 141	114 ± 87	99 ± 53
Nordiazepam: (ng/ml)						
nach Dekonjugation	98 ± 63	87 ± 241	88 ± 72	52 ± 52	102 ± 156	88 ± 99
ohne Dekonjugation	40 ± 32	63 ± 185	15 ± 11	15 ± 32	7 ± 11	4 ± 8
Oxazepam: (ng/ml)						
nach Dekonjugation	157 ± 144	31 ± 32	829 ± 465	368 ± 150	804 ± 588	578 ± 393
ohne Dekonjugation	2 ± 6	3 ± 7	0	0	1 ± 5	1 ± 2

Tab. 18: Harnausscheidung von Nordiazepam und Oxazepam (ng/ml) nach oraler Applikation von 20 mg Dikalium-chlorazepat ohne (T/0) und mit (T/A) Alkohol. Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 14).

Harnfraktion	I (0 - 3 h)		II (3 - 13 h)		III (13 - 14 h)		Gesamtausscheidung	
	T/0	T/A	T/0	T/A	T/0	T/A	T/0	T/A
Nordiazepam:								
nach Dekonjugation	16 ± 12	21 ± 40	19 ± 18	14 ± 15	8 ± 12	6 ± 5	42 ± 30	39 ± 51
ohne Dekonjugation	8 ± 8	12 ± 31	4 ± 3	4 ± 9	1 ± 2	1 ± 1	12 ± 11	16 ± 39
Oxazepam:								
nach Dekonjugation	22 ± 13	15 ± 26	195 ± 112	111 ± 43	69 ± 45	45 ± 26	284 ± 130	168 ± 78
ohne Dekonjugation	0	1 ± 2	0	0	0	0	0	1 ± 2

Tab. 19: Gesamtausscheidung (µg) im Harn von Nordiazepam und Oxazepam nach oraler Applikation von 20 mg Dikalium-chlorazepat ohne (T/0) und mit (T/A) Alkohol. Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 14).

Test - Parameter			Hauptversuche			
			P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	Fehler	re	0.28 ± 0.56	0.20 ± 0.45	0.08 ± 0.29	0.20 ± 0.41
		li	0.83 ± 0.96	1.17 ± 1.33	1.00 ± 1.83	2.00 ± 1.90
	Fehlerdauer	re	0.28 ± 0.49	0.14 ± 0.32	0.04 ± 0.27	0.04 ± 0.27
	(sec)	li	0.38 ± 0.59	0.50 ± 0.69	0.38 ± 0.70	0.79 ± 0.54
	Treffer	re	19.63 ± 0.53	19.80 ± 0.41	19.88 ± 0.81	19.72 ± 0.46
		li	18.90 ± 0.81	18.75 ± 1.15	19.17 ± 1.45	18.70 ± 1.03
	Testdauer	re	58.17 ± 5.88	61.50 ± 6.00	57.50 ± 8.00	60.00 ± 5.00
	(1/10 sec)	li	81.50 ± 11.50	73.50 ± 10.00	73.00 ± 8.00	73.50 ± 9.88
1. Retest:	Fehler	re	0.38 ± 0.59	1.50 ± 1.56	0.20 ± 0.41	3.00 ± 2.17
		li	1.25 ± 1.31	2.50 ± 1.69	1.21 ± 0.64	3.00 ± 2.46
	Fehlerdauer	re	0.20 ± 0.39	0.28 ± 0.56	0.08 ± 0.29	1.75 ± 1.17
	(sec)	li	0.50 ± 0.69	1.70 ± 0.70	0.28 ± 0.49	1.50 ± 0.98
	Treffer	re	19.50 ± 0.88	19.10 ± 0.90	19.80 ± 0.45	18.50 ± 1.48
		li	18.50 ± 1.27	17.75 ± 0.90	18.50 ± 1.00	18.50 ± 1.19
	Testdauer	re	59.50 ± 4.63	66.50 ± 5.13	58.50 ± 6.00	71.50 ± 7.50
	(1/10 sec)	li	70.50 ± 10.00	84.50 ± 9.50	73.00 ± 10.75	88.00 ± 13.17
2. Retest:	Fehler	re	0.28 ± 0.59	0.14 ± 0.32	0.14 ± 0.32	0.08 ± 0.29
		li	0.83 ± 0.90	1.30 ± 0.87	1.00 ± 1.03	0.70 ± 0.66
	Fehlerdauer	re	0.08 ± 0.29	0.04 ± 0.27	0.08 ± 0.29	0.08 ± 0.29
	(sec)	li	0.28 ± 0.49	0.28 ± 0.68	0.38 ± 0.53	0.20 ± 0.45
	Treffer	re	19.72 ± 0.89	19.86 ± 0.32	19.80 ± 0.39	19.92 ± 0.29
		li	19.13 ± 0.47	19.25 ± 0.83	19.00 ± 1.02	19.63 ± 0.70
	Testdauer	re	59.50 ± 4.67	58.50 ± 4.88	60.50 ± 6.50	61.50 ± 4.50
	(1/10 sec)	li	73.50 ± 9.63	70.50 ± 9.50	72.50 ± 9.13	77.50 ± 11.50

Tab. 20: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): AIMING einhändig. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter		Hauptversuche			
		P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest: Fehler	re	0.70 ± 0.66	1.00 ± 0.90	0.38 ± 1.03	1.50 ± 0.91
	li	2.17 ± 1.63	4.75 ± 2.54	1.50 ± 1.69	1.10 ± 1.81
Treffer	re	18.83 ± 0.96	19.50 ± 0.69	19.72 ± 0.93	18.83 ± 1.07
	li	19.50 ± 0.69	18.50 ± 1.40	19.17 ± 0.61	19.30 ± 0.66
Testdauer (sec)		8.05 ± 1.25	8.75 ± 1.30	8.80 ± 0.96	8.75 ± 1.01
1. Retest: Fehler	re	0.50 ± 0.60	2.00 ± 1.57	0.75 ± 1.46	2.33 ± 2.63
	li	1.83 ± 1.53	3.50 ± 3.67	1.25 ± 1.31	2.50 ± 2.50
Treffer	re	19.72 ± 0.68	18.83 ± 1.81	19.50 ± 1.00	16.50 ± 2.33
	li	18.83 ± 1.07	17.10 ± 1.44	19.17 ± 0.96	18.17 ± 1.29
Testdauer (sec)		8.45 ± 1.49	10.10 ± 0.90	8.55 ± 1.14	9.95 ± 1.84
2. Retest: Fehler	re	0.83 ± 1,46	0.50 ± 2.00	0.40 ± 0.90	0.38 ± 0.97
	li	1.30 ± 0.87	2.00 ± 2.19	1.50 ± 1.57	1.17 ± 1.07
Treffer	re	18.83 ± 1.07	19.50 ± 1.88	19.50 ± 0.69	19.63 ± 1.16
	li	19.50 ± 0.69	18.90 ± 0.81	18.90 ± 0.94	19.17 ± 0.61
Testdauer (sec)		8.35 ± 0.91	8.65 ± 0.80	8.90 ± 1.35	8.45 ± 1.09

Tab. 21: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): AIMING beidhändig. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter			Hauptversuche			
			P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	Fehler	re	18.50 ± 3,80	19.00 ± 2.80	18.50 ± 2.40	21.00 ± 2.50
		li	22,50 ± 4.10	21.50 ± 6.50	16.50 ± 4.00	22.00 ± 5.00
	Fehlerdauer(sec)	re	2.55 ± 0.13	2.48 ± 0.19	2.52 ± 0.17	2.38 ± 0.12
		li	2.90 ± 0.39	2.75 ± 0.40	2.72 ± 0.26	3.05 ± 0.56
	Testdauer (sec)	re	3.25 ± 0.49	3.55 ± 0.55	3.45 ± 0.56	3.38 ± 0.90
		li	4.15 ± 0.66	3.75 ± 0.75	3.35 ± 0.75	4.45 ± 1.20
1. Retest:	Fehler	re	18.80 ± 4.10	14.50 ± 4.40	17.50 ± 3.80	18.50 ± 7.00
		li	18.00 ± 3.80	17.50 ± 5.90	18.00 ± 4.40	20.50 ± 8.00
	Fehlerdauer(sec)	re	2.65 ± 0.29	2.70 ± 0.28	2.72 ± 0.22	2.75 ± 0.29
		li	2.75 ± 0.28	3.15 ± 0.59	3.08 ± 0.35	3.15 ± 0.31
	Testdauer (sec)	re	3.55 ± 0.55	3.40 ± 0.73	3.55 ± 0.42	3.75 ± 1.89
		li	3.55 ± 0.56	3.25 ± 1.05	4.05 ± 0.69	4.05 ± 1.51
2. Retest:	Fehler	re	16.50 ± 1.90	18.50 ± 4.50	18.50 ± 3.20	18.00 ± 3.60
		li	17.50 ± 3.90	20,50 ± 5.90	19.50 ± 3.30	23.50 ± 5.80
	Fehlerdauer(sec)	re	2.35 ± 0.28	2.55 ± 0.33	2.60 ± 0.18	2.65 ± 0.23
		li	2.70 ± 0.26	2.75 ± 0.21	3.05 ± 0.40	2.65 ± 0.36
	Testdauer (sec)	re	3.15 ± 0.34	3.35 ± 0.79	3.30 ± 0.31	3.60 ± 1.00
		li	3.45 ± 0.35	3.55 ± 0.75	3.60 ± 0.74	4.35 ± 0.87

Tab. 22: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): LINIENNACHFAHREN unter Zeitdruck. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter			Hauptversuche			
			P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	Fehler	re	28.50 ± 4.50	29.50 ± 4.90	26.50 ± 5.00	25.00 ± 4.10
		li	32.50 ± 7.90	33.50 ± 3.50	28.50 ± 2.80	33.00 ± 4.00
	Fehlerdauer(sec)	re	2.35 ± 0.30	2.45 ± 0.36	2.65 ± 0.40	2.25 ± 0.26
		li	3.15 ± 0.60	3.25 ± 0.35	3.12 ± 0.25	3.30 ± 0.44
	Testdauer (sec)	re	10.05 ± 3.09	8.65 ± 1.50	6.75 ± 1.25	7.35 ± 1.75
		li	9.80 ± 3.80	8.95 ± 1.10	7.00 ± 1.65	7.75 ± 1.95
1. Retest:	Fehler	re	30.50 ± 4.80	29.20 ± 1.80	29.00 ± 3.90	28.50 ± 3.30
		li	32.20 ± 1.50	32.50 ± 4.50	32.50 ± 4.50	34.50 ± 4.00
	Fehlerdauer(sec)	re	2.50 ± 0.45	3.19 ± 0.24	2.68 ± 0.39	3.25 ± 0.34
		li	3.15 ± 0.36	4.25 ± 0.38	3.35 ± 0.35	4.32 ± 0.70
	Testdauer (sec)	re	8.30 ± 1.83	8.15 ± 1.50	7.45 ± 1.54	9.85 ± 1.36
		li	7.90 ± 2.13	9.95 ± 2.25	8.15 ± 2.04	9.35 ± 2.75
2. Retest:	Fehler	re	28.80 ± 3.50	27.50 ± 4.00	27.50 ± 3.90	26.00 ± 5.30
		li	28.50 ± 2.60	34.50 ± 3.10	30.50 ± 5.80	30.00 ± 3.00
	Fehlerdauer(sec)	re	2.33 ± 0.40	2.52 ± 0.40	2.65 ± 0.24	2.35 ± 0.38
		li	3.10 ± 0.59	3.18 ± 0.18	3.25 ± 0.53	3.20 ± 0.35
	Testdauer (sec)	re	7.05 ± 1.11	7.35 ± 1.36	7.35 ± 1.71	8.15 ± 1.81
		li	6.95 ± 0.95	8.25 ± 2.55	7.35 ± 1.59	9.35 ± 3.24

Tab. 23: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): LINIENNACHFAHREN ohne Zeitdruck. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter		Hauptversuche			
		P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest: Fehler	re	3.50 ± 2.80	5.00 ± 5.00	4.20 ± 4.10	5.50 ± 4.10
	li	7.50 ± 5.00	10.00 ± 6.00	5.00 ± 2.40	9.50 ± 4.00
Fehlerdauer (1/10 sec)	re	1.50 ± 1.16	2.50 ± 2.83	2.00 ± 1.48	2.83 ± 1.75
	li	3.83 ± 2.38	3.50 ± 2.96	2.30 ± 0.87	3.00 ± 2.04
1. Retest: Fehler	re	2.80 ± 1.50	7.50 ± 12.80	2.50 ± 2.80	15.00 ± 9.50
	li	3.50 ± 3.30	12.50 ± 6.60	6.50 ± 3.40	20.50 ± 7.50
Fehlerdauer (1/10 sec)	re	1.17 ± 1.07	4.00 ± 8.54	1.90 ± 0.81	12.50 ± 7.88
	li	1.75 ± 1.17	6.50 ± 3.31	2.00 ± 1.50	9.50 ± 4.13
2. Retest: Fehler	re	4.20 ± 1.60	5.20 ± 4.50	4.00 ± 3.60	6.00 ± 5.10
	li	5.50 ± 5.10	5.50 ± 7.00	6.50 ± 5.20	11.50 ± 6.10
Fehlerdauer (1/10 sec)	re	2.30 ± 1.33	3.50 ± 1.67	1.50 ± 1.90	3.50 ± 3.81
	li	2.50 ± 2.07	3.50 ± 2.78	2.50 ± 2.13	2.50 ± 3.31

Tab. 24: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): STEADINESS einhändig. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter			Hauptversuche:			
			P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	Fehler	re	8.00 ± 5.90	11.00 ± 4.00	8.50 ± 3.00	8.50 ± 4.00
		li	7.00 ± 8.80	16.50 ± 11.50	12.50 ± 10.50	13.00 ± 9.40
	Fehlerdauer (1/10 sec)	re	3.10 ± 1.63	5.17 ± 3.88	4.50 ± 2.38	3.50 ± 1.60
		li	3.17 ± 3.63	5.50 ± 6.25	4.50 ± 7.50	5.00 ± 4.00
1. Retest:	Fehler	re	6.20 ± 6.00	26.50 ± 11.00	12.50 ± 7.90	27.50 ± 13.50
		li	9.00 ± 7.10	25.50 ± 14.00	10.50 ± 9.30	32.50 ± 9.50
	Fehlerdauer (1/10 sec)	re	3.50 ± 3.06	16.00 ± 7.13	5.50 ± 5.06	18.50 ± 10.00
		li	4.00 ± 2.33	11.50 ± 10.63	3.50 ± 4.50	14.50 ± 7.17
2. Retest:	Fehler	re	7.00 ± 7.50	8.50 ± 7.60	5.50 ± 5.50	10.00 ± 8.60
		li	21.50 ± 13.00	13.50 ± 9.60	14.00 ± 15.80	12.00 ± 10.10
	Fehlerdauer (1/10 sec)	re	4.00 ± 3.00	4.50 ± 3.38	4.50 ± 2.13	8.50 ± 7.00
		li	10.50 ± 4.88	6.50 ± 5.50	5.50 ± 8.13	5.50 ± 5.00

Tab. 25: Meßwerte an der Motorischen Leistungsserie (SCHOPPE): STEADINESS beidhändig. Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter			Hauptversuche			
			P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	Serie 1 (1-3 min)	gesamt	125.5 ± 15.0	119.5 ± 12.5	127.0 ± 8.5	129.0 ± 16.5
		richtig	124.5 ± 16.5	118.5 ± 11.5	124.5 ± 9.6	126.5 ± 17.5
	Serie 2 (4-6 min)	gesamt	123.5 ± 14.5	122.5 ± 15.5	124.5 ± 11.0	130.5 ± 18.1
		richtig	121.0 ± 16.3	119.5 ± 15.6	121.5 ± 12.4	127.5 ± 18.0
1. Retest:	Serie 1	gesamt	126.5 ± 10.5	108.5 ± 12.0	124.5 ± 11.6	119.5 ± 15.1
		richtig	124.5 ± 9.5	106.5 ± 10.5	122.5 ± 11.9	114.5 ± 15.5
	Serie 2	gesamt	120.5 ± 15.5	110.5 ± 12.5	118.5 ± 7.6	106.5 ± 13.0
		richtig	115.0 ± 15.0	106,5 ± 10.0	117.5 ± 8.0	101.5 ± 14.5
2. Retest:	Serie 1	gesamt	124.5 ± 12.0	121.5 ± 12.5	127.5 ± 8.8	126.0 ± 12.5
		richtig	117.5 ± 11.5	121.5 ± 11.0	124.5 ± 10.0	123.5 ± 12.9
	Serie 2	gesamt	128.5 ± 19.9	118.5 ± 17.4	118.5 ± 15.5	125.5 ± 16.9
		richtig	127.5 ± 20.0	118.0 ± 16.5	116.5 ± 15.5	122.5 ± 16.9

Tab. 26: Messung der Konzentrationsfähigkeit sowie des Dauer- und Höchstleistungsvermögens am Leistungsprüfgerät (LPG). Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter		Hauptversuche			
		P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	optisch	243 ± 27	240 ± 28	251 ± 35	236 ± 28
	akustisch	191 ± 24	191 ± 26	206 ± 27	201 ± 27
1. Retest:	optisch	243 ± 26	278 ± 30	259 ± 47	288 ± 48
	akustisch	193 ± 26	217 ± 33	210 ± 38	235 ± 34
2. Retest:	optisch	246 ± 28	237 ± 27	257 ± 38	248 ± 28
	akustisch	207 ± 26	191 ± 22	203 ± 34	192 ± 24

Tab. 27: Meßwerte der Reaktionszeiten am Wiener Reaktionsgerät (1/1ooo sec). Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter		Hauptversuche			
		P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	richtig	171,0 ± 4,9	168,8 ± 5,9	171,0 ± 5,3	173,5 ± 6.5
	verspätet	7.5 ± 5.4	9.8 ± 4.1	5.5 ± 5.0	6.0 ± 5.6
	falsch	2.2 ± 2.4	3.5 ± 2.6	2.0 ± 1.6	1.5 ± 2.0
1. Retest:	richtig	173.5 ± 7.1	146.5 ± 25.0	166.5 ± 9.5	126.5 ± 30.9
	verspätet	4.5 ± 5.4	31.0 ± 17.5	9.0 ± 10.4	43.5 ± 23.0
	falsch	2.5 ± 1.6	5.5 ± 3.1	2.2 ± 1.4	7.5 ± 4.3
2. Retest:	richtig	174.5 ± 7.0	171.5 ± 3.5	164.5 ± 9.1	174.5 ± 3.5
	verspätet	4.5 ± 6.9	6.5 ± 2.9	13.5 ± 7.5	4.5 ± 3.5
	falsch	3.8 ± 2.4	2.5 ± 2.4	3.5 ± 1.8	2.2 ± 2.1

Tab. 28: Messung des Reaktionsverhaltens am Wiener Determinationsgerät (Programm D). Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Test - Parameter		Hauptversuche			
		P/O	P/A	T/O	T/A
Leertest:	gesamt	282.5 ± 39.0	267.0 ± 21.0	267.5 ± 27.0	283.5 ± 38.5
	richtig	269.0 ± 31.5	253.5 ± 16.1	255.5 ± 25.5	277.5 ± 36.0
	falsch	6.5 ± 8.3	9.5 ± 6.5	6.5 ± 5.5	7.5 ± 4.0
1. Retest:	gesamt	282.5 ± 41.5	229.5 ± 20.0	254.5 ± 28.5	222.5 ± 32.5
	richtig	268.0 ± 31.5	223.5 ± 14.8	246.5 ± 20.5	212.5 ± 30.0
	falsch	8.5 ± 7.0	11.0 ± 7.0	6.8 ± 3.4	8.8 ± 4.0
2. Retest:	gesamt	284.5 ± 32.5	274.5 ± 27.0	271.5 ± 28.5	294.5 ± 32.0
	richtig	270.5 ± 27.5	267.5 ± 21.0	258.5 ± 26.0	275.5 ± 31.0
	falsch	8.5 ± 7.1	9.5 ± 5.9	8.5 ± 3.9	10.5 ± 5.4

Tab. 29: Messung des Reaktionsverhaltens am Wiener Determinationsgerät (Programm R_2). Medianwerte und Quartilsabstände (n = 14).

Parameter	Qualität	Fragebögen				
		Allgem.	P/O	P/A	T/O	T/A
Schlafdauer ($\bar{x}$) in h und min		7 h 34 min	7 h 17 min	7 h 13 min	7 h 08 min	7 h 38 min
Einschlafen	gut	14	11	13	14	14
	schlecht	0	3	1	0	0
Einschlafritual	benutzt	6	5	4	4	2
	nicht benutzt	8	9	10	10	12
Durchschlafen	ja	14	10	4	10	10
	nein	0	4	10	4	4
Durchschlafstörungen	exogen	3	0	1	1	2
	endogen	5	4	9	3	2
Träume	häufig	4	2	4	4	2
	selten	10	3	2	4	1
	gar nicht	0	9	8	6	11
	angenehm	9	3*	1	3	1
	unangenehm	5	1*	5	5	2
mußte geweckt werden		9*	11	10	12*	10
erwachte von allein		4*	3	4	1*	4
Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen	sofort	6	7	3	5	2
	verzögert	3	5	4	4	9*
	später	5	2	7	5	3*
Stimmung nach dem Aufwachen	gut	10	13	7	11	11
	schlecht	4	1	7	3	3

Tab. 30: Summarische Auswertung des Schlaf-Fragebogens (n = 14). Ergebnisse der allgemeinen Schlafgewohnheit sowie der jeweils versuchsintegrierten Nacht während den vier Versuchsarten.
(* = Frage wurde einmal nicht beantwortet bzw. nicht eindeutig beantwortet).

VP	Fragebögen				
	Allgem.	P/O	P/A	T/O	T/A
1	+	+	+	-	-
2	+	+	-	+	+
3	+	+	-	-	+
4	+	+	-	+	+
5	+	+	-	-	-
6	+	-	+	+	+
7	+	+	-	-	+
8	+	-	-	+	+
9	+	+	-	+	+
10	+	+	+	+	-
11	+	+	+	+	-
12	+	+	-	+	+
13	+	-	-	+	+
14	+	-	-	+	+

Tab. 31: Kasuistische Darstellung der Ergebnisse unseres Schlaf-Fragebogens zum Stichwort "DURCHSCHLAFEN". (+ = durchgeschlafen; - = nicht durchgeschlafen.)

VP	Fragebögen				
	Allgem.	P/O	P/A	T/O	T/A
1	++	++	-	+	-
2	+	+	-	+	-
3	+	-	-	-	-
4	+	-	++	++	-
5	+	-	-	-	-
6	++	-	-	-	-
7	++	++	++	++	++
8	+	-	+	++	-
9	+	-	++	-	++
10	+	+	+	+	-
11	+	-	-	++	-
12	+	-	-	-	-
13	++	+	++	+	+
14	+	-	-	-	-

Tab. 32: Kasuistische Darstellung der Ergebnisse unseres Schlaf-Fragebogens zum Stichwort "TRÄUMEN". (++ = häufig geträumt; + = selten geträumt;

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABT, W.: Unfallanalysen 1975. Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Bonn 1977

2. ACKERMANN, R.H., H.-J. LANGE und H.-J. WAGNER: Statistische Überprüfung der Angaben über Arzneimitteleinnahme bei Verkehrsteilnehmern. In: DOTZAUER, G. und J. HIRSCHMANN: Verkehrstüchtigkeit und Langzeittherapie. Stuttgart: Schattauer 1971

3. ARBAB-ZADEH, A.: Experimentelle Untersuchung über die Verarbeitung von Umweltimpulsen nach Alkoholgenuß und Erörterung der strafrechtlichen Konsequenzen.
Blutalkohol 3, 319 - 326 (1966)

4. BECKMANN, H.: Gebrauch und Mißbrauch von Psychopharmaka.
Med. Welt 27, 523 - 527 (1976)

5. BILLETER, E.P.: Grundlagen der erforschenden Statistik - Statistische Testtheorie.
Berlin - Heidelberg: Springer 1972

6. CHRISTIAN, W.: Nimmt die Unfallträchtigkeit des Hauses ab? Das sichere Haus 4, 3 - 4 (Dez. 1977), hrsg. von der Aktion "Das sichere Haus" e.V. München

7. CURRY, S.: Concentration-effect relationships with major and minor tranquilizers.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 192 - 197 (1974)

8. DECKWITZ, R.: Notfälle und Psychopharmaka.
Med. Welt 27, 540 - 542 (1976)

9. DUREMAN, J. and B. NORRMAN: Clinical and Experimental Comparison of Diazepam, Chlorazepate and Placebo. Psychopharmacologia (Berl.) 40, 297 - 284 (1975)

10. EFFENBERGER E. und H. HOFFMANN: Arbeitsmedizin und Verkehrsmedizin. In: WAGNER, K. und H.-J. WAGNER: Handbuch der Verkehrsmedizin. Heidelberg: Springer 1968

11. FEUERLEIN, W.: Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit. Stuttgart: Thieme 1975

12. FORSTER B. und H. JOACHIM: Blutalkohol und Straftat. Stuttgart: Thieme 1975

13. GISSELMANN, A., A. THOMAS et al.: Anxiolyse et clorazépate dipotassique à fortes doses. Rev. Méd. Dijon 8, 507 - 514 (1973)

14. GOTTWALD, K.: Experimentelle Untersuchung über Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Oxazepam beim Menschen. Inaug. Diss. am Fachbereich Theor.Med. Tübingen (1977)

15. GRÜNER, O.: Untersuchung über die Beeinflußbarkeit der Alkoholresorption durch psychische Faktoren. Dtsch. Z. ges.gerichtl. Med. 45, 401 - 413 (1956)

16. GRÜNER, O., O. LUDWIG und H. DOMER: Zur Abhängigkeit alkoholbedingter Aufmerksamkeitsstörungen vom Blutalkoholwert bei niedrigen Konzentrationen. Blutalkohol 2, 445 - 452 (1964)

17. GRÜNER, O., O. LUDWIG und H.-D. ERBE: Untersuchung zum Nachweis alkoholbedingter Persönlichkeitsveränderungen. Beitr. gerichtl. Med. 30, 117 - 124 (1973)

18. GRÜNER, O., O. LUDWIG und G. TRABANT: Alkoholbedingte Leistungsminderung bei Tag und Nacht. Blutalkohol 7, 337 - 344 (1970)

19. HAASE, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Pharmaka. Stuttgart - New-York: Schattauer 1972

20. HARRIS, P.G.: Patient acceptance as a factor in the effektiveness of treatment: an open assessment of potassium clorazepat and lorazepam in anxiety. Curr. med. Res. Opin. 2, 664 - 668 (1975)

21. HEINRICH, K.: Psychopharmaka in der Praxis. Med. Welt 27, 499 - 507 (1975)

22. HOLMBERG, G. and B. LIVSTEDT: Clinical evaluation of a new benzodiazepine derivative, chlorazepate. Arzneimittel-Forsch. 22, 916 - 919 (1972)

23. HONEGGER, H., R. KAMPSCHULTE und H. KLEIN: Störungen der Sehschärfe für bewegte Objekte durch Alkohol. Blutalkohol 7, 31 - 44 (1970)

24. KIELHOLZ, P., L. GOLDBERG, J. Im OBERSTEG, W. POELDINGER, A. RAMSEYER und P. SCHMID: Straßenverkehr, Tranquilizer und Alkohol. Dtsch. med. Wschr. 35, 1525 - 1531 (1967)

25. KOLENDA, K.-D.: Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Alkohol. Med. Klinik 70, 516 - 519 (1975)

26. KUSCHINSKY, G.: Medikamente und Straßenverkehr. Dtsch. Ärzteblatt, Heft 30, 1977-1979 (1976)

27. LEUTNER, W.: Zum Wirkungsprofil der Tranquilizer und Breitband-Psychosomatika.
Med. Welt 26, 1221 - 1224 (1975)

28. LEUTNER, V.: Schlaf und Schlafmittel.
Med. Welt 27, 1 - 10 (1976)

29. LINNOILA, M. and S. HÄKKINEN: Effects of diazepam and codein, alone and in combination with alcohol, on simulated driving.
Clin. Pharmacol. Ther. 4, 368 - 373 (1973)

30. LINNOILA, M. and M. MAEKI: Acute Effects of Alkohol, Diazepam, Thioridazine, Flupenthixole and Atropine on Psychomotor Performance Profiles.
Arzneimittel-Forsch. 24, 565 - 569 (1974)

31. LINNOILA, M., I. SAARIO, J. OLKONIEMI, R. LILJEQUIST, J.J. HIMBERG and M. MÄKI: Effect of two Weeks Treatment with Chlordiazepoxide or Flupenthixole, Alone or in Combination with Alcohol, on Psychomotor Skills Related to Driving.
Arzneimittel-Forsch. 25, 1088 - 1092 (1975)

32. LANDESPOLIZEIDIREKTION Tübingen 1976: Polizei im Rückspiegel.
Hrsg.: Landespolizeidirektion Tübingen (1976)

33. LUTZ, P. und R. LEU: Alkohol und Verkehrsunfälle.
Blutalkohol 12, 116 - 135 (1975)

34. MAGNUS, R.: Brit. J. clin. Pract. 27, 449 - 452 (1973); (zitiert nach SKUPIN und FRANZKE, 1975)

35. MALLACH, H.-J.: Über den Verlauf von Blutalkoholkurven nach Biergenuß.
Blutalkohol 3, 308 - 319 (1966)

36. MALLACH, H.-J. A. MOOSMAYER, K. GOTTWALD und M. STAAK: Pharmakokinetische Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung von Oxazepam in Kombination mit Alkohol.
Arzneimittel-Forsch. 25, 1840 - 1845 (1975)

37. MALLACH, H.-J. und J. SEITZ: Angaben von Alkoholtätern über ihre Arzneimitteleinnahmen und deren Überprüfung.
Blutalkohol 12, 337 - 347 (1975)

38. MAYER, K., H.-B. WIESENER und H.-J. MALLACH: Motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit unter anflutender Alkoholwirkung.
Arzneimittel-Forsch. 20, 402 - 403 (1970)

39. MEZEY, E.: Ethanol metabolism and ethanol-drug interactions.
Biochem. Pharmacol. 25, 869 - 875 (1976)

40. MOSER, L.: Die Untersuchung kraftfahrwesentlicher Leistungsminderungen durch Arzneimittel.
Blutalkohol 11, 285 - 311 (1974)

41. MÜLLER-LIMMROTH, W.: Die physiologischen Grundlagen der Anforderungen im Straßenverkehr.
In: WAGNER, K. und H.J. WAGNER (1968)

42. MÜLLER, E. und J. RUTENFRANZ: Das EEG als Test der cerebralen Funktionsstörungen nach Alkohol.
Dtsch. Z. ges. ger. Med. 50, 54 - 61 (1960)

43. MUTSCHLER, E.: Pharmakologie der Psychopharmaka.
Med. Welt 26, 1211 - 1214 (1975)

44. NAEVE, W.: Untersuchung über die Höhe des Blutalkoholgehalts im Zeitpunkt der Blutentnahme bei Verdacht der Trunkenheit am Lenkrad nach Inkrafttreten des 0,8 °/oo-Gesetzes.
Blutalkohol 11, 413 - 420 (1974)

45. NAEVE, W., B. BRINKMANN und W. JANSSEN: Alkohol und Betriebsunfall.
Beitr. gerichtl. Med. 30, 317 - 323 (1973)

46. NAEVE, W., C. SCHMID, B. BRINKMANN und W. JANSSEN: Zur Alkoholwirkung in der Resorptionsphase mit Blutalkoholmaximalwerten von ca. 0,7 - 1,0 °/oo.
Blutalkohol 11, 145 - 154 (1974)

47. OPPEL, U.G. und B. RÜGER: Biomathematik, medizinische Statistik und Dokumentation.
München: Rathgeber Verlag 1975

48. PADILLA NIBRA, J. et al.: Rev. med. (Mex.) 53, 438 - 444 (1973); (zitiert nach SKUPIN und FRANZKE, 1975)

49. PATAY, M., G. LE CLEC'H, P. HENRY et J. VAN DEN DRIESSCHE: Recherche de l'influence de clorazépate dipotassique sur des réactions psychomotrices.
Thérapie 30, 679 - 684 (1975)

50. PFLANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
5. Auflage, Berlin: de Gruyter 1972

51. RAMM, B. und G. HOFMANN: Biomathematik.
Stuttgart: Enke Verlag 1976

52. RAVEUX, R., P. GROS et J. NAVARRO: Étude de l'excrétion du clorazépate dipotassique et de ses métabolites urinaires.
Chim. Thér. 5 357 - 360 (1969)

53. RENSING, L.: Biologische Rhythmen und Regulation.
Stuttgart: G. Fischer Verlag 1973

54. RICHTER, R. und V. HOBI: Die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit bei Blutalkoholkonzentrationen um 0.5 °/oo.
Schweiz. med. Wschr. 105, 884 - 890 (1975)

55. ROBIN, A., S.H. CURRY and R. WHELPTON: Clinical and biochemical comparison of clorazepate and diazepam.
Psycholog. Medicine 4, 388 - 393 (1974)

56. SACHS, L.: Angewandte Statistik.
4. Auflage, Berlin: Springer 1974

57. SCHÜPPEL, R.: Alkoholgenuß bei Langzeitbehandlung.
In: DOTZAUER, G. und J. HIRSCHMANN: Verkehrstüchtichkeit und Langzeittherapie.
Stuttgart: Schattauer 1971

58. SIZARET, P. et A. DEGIOVANNI: Expérimentation de l'action d'une benzodiazepine à doses élevées en traitement de longue durée.
Rev. Méd. Tours 5, 49 - 52 (1971)

59. SKUPIN, G. und H.G. FRANZKE: Tranxilium^{R} 20 (Dikaliumchlorazepat) als 24-Stunden-Tranquilizer.
Med. Welt 26, 956 - 959 (1975)

60. SOERING, K. und R. SCHÜPPEL: Wechselwirkung zwischen Alkohol und Arzneimitteln.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1892 - 1896 (1966)

61. SPRINGER, E. und H.-J. MITTMEYER: Erste Erhebungen über die Auswirkung des 0.8 °/oo-Gefahrengrenzwertes in Südwürttemberg-Hohenzollern.
Blutalkohol 11, 247 - 253 (1974)

62. STAAK, M.: Aktuelle Probleme der ärztlichen Aufklärungspflicht im Rahmen von Arzneimittelbehandlungen.
Beitr. gerichtl. Med. 33, 33 - 36 (1975)

63. STAAK, M. und G. EYSSELEIN: Experimentelle Untersuchung über Veränderung des Reaktionsverhaltens bei niedrigen Blutalkoholkonzentrationen.
Blutalkohol 13, 187 - 208 (1976)

64. STAAK, M., K. GOTTWALD, H.-J. MALLACH und G. SCHUBRING: Pharmakopsychologische Untersuchungen über Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Oxazepam im Hinblick auf das Reaktionsverhalten.
Int. J. Clin. Pharmacol. 14, 48 - 65 (1976)

65. STAAK, M. und A. MOOSMAYER: Pharmakokinetische Untersuchungen über Wechselwirkungen zwischen Dikalium-chlorazepat und Alkohol nach oraler Applikation.
Arzneimittel-Forsch. (1978, im Druck)

66. STAAK, M., E. SPRINGER, H. BADER und I. FELLER: Experimentelle Untersuchungen über qualitativ und quantitativ erfaßbare Änderungen der psychophysischen Leistungsfähigkeit bei Blutalkoholkonzentrationen zwischen 0.7 und 0.8 °/oo.
Blutalkohol 12, 43 - 52 (1975)

67. STAAK, M., E. SPRINGER und P. SCHOOR: Experimentelle Untersuchung über objektiv meßbare Wirkungen niedriger Blutalkoholkonzentrationen im Doppelblindversuch.
Blutalkohol 9, 441 - 450 (1972)

68. STROHM, H.: Experimentelle Untersuchung über die Veränderungen des subjektiven Selbstempfindens unter Dikalium-chlorazepat.
Inaug. Diss. am Fachbereich Theor. Med. Tübingen (1978, im Druck)

69. UNFALLVERHÜTUNGSBERICHT 1976: Bericht der Bundesregierung über den Stand der Unfallverhütung und das Unfallgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland.
Deutscher Bundestag, Drucksache 8/1128 (4.11.1977)

70. WAGNER, K. und H.J. WAGNER: Handbuch der Verkehrsmedizin.
Berlin - Heidelberg: Springer Verlag 1968

71. WOJAHN, H.: Der "Maximumbereich" von Blutalkoholkurven nach Korn-, Wein- und Biergenuß bei einer Belastung von 1 g Alkohol pro kg Körpergewicht.
Blutalkohol 9, 159 - 187 (1972)

72. WOJAHN, H. und F. GLASS: Aufmerksamkeitsstörungen im psychotechnischen Versuch (Bourdon-Test) bei Blutalkoholkonzentrationen von 0.21 - 0.95 °/oo.
Blutalkohol 4, 303 - 312 (1967)

Herrn Professor M. Staak danke ich für die Überlassung des Themas und seine jederzeit freundliche und bereitwillige Beratung bei der Ausarbeitung. Herrn Dr. G. Raff sei gedankt für seine Unterstützung bei der Versuchsplanung und späteren Datenauswertung.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. A. Moosmayer für die chemischen Analysen wie auch den Mitarbeiterinnen im Alkohollabor unseres Instituts für die Bestimmungen der Blutalkoholwerte.

Für die Beratung und Durchführung der statistischen Analysen danke ich den Herren G. Schubring und H.-P. Schill vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau R. Banning für ihren zusätzlichen Einsatz beim Anfertigen der Abbildungen.

LEBENSLAUF

Geboren wurde ich, Wolfgang Richard Nusser, am 1. August 1950 als erstes von vier Kindern des Facharbeiters Richard Nusser und seiner Ehefrau Martha Nusser, geb. Faul. Mein Geburtsort ist Bolheim im Kreis Heidenheim.

Chronologie meines Werdegangs:

1957–1961:	Grundschule in Bolheim.
1961–1966:	Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Giengen/Brenz.
1966-1970:	Weitere Gymnasialausbildung an den ev. Seminaren Maulbronn und Blaubeuren.
Juni 1970:	Humanistisch-altphilologisches Abitur am Seminar in Blaubeuren.
1970–1972:	18 Monate Zivildienst am Tübinger Universitätsklinikum; währenddessen einjährige Ausbildung zum Krankenpfleger (Examen 1972).
ab SS 1972:	Studium der Medizin an der Universität Tübingen mit: Vorphysikum: 1973 Physikum: 1974 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 1976 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 1978
ab Okt. 1978:	Letzter klinischer Ausbildungsabschnitt («Praktisches Jahr«) an den Universitätskliniken Tübingen.

Am 23. 4. 1980 habe ich die ÄRZTLICHE PRÜFUNG bestanden.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145